

Aus dem Pathologischen Institut der
Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. S. Blümcke

DIE DOKUMENTATION UND KORRELATION
HISTOPATHOLOGISCHER UND KLINISCHER MERKMALE
BEI PATIENTEN MIT CHRONISCH AGGRESSIVER HEPATITIS
AN HAND VON ELEKTRONISCHER DATENVERARBEITUNG

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christian Knorr
aus Straubing

Berlin ~~1982~~
1984

Aus dem Pathologischen Institut der
Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. S. Blümcke

**DIE DOKUMENTATION UND KORRELATION
HISTOPATHOLOGISCHER UND KLINISCHER MERKMALE
BEI PATIENTEN MIT CHRONISCH AGGRESSIVER HEPATITIS
AN HAND VON ELEKTRONISCHER DATENVERARBEITUNG**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christian Knorr
aus Straubing

Berlin 1982

Lebenslauf

Am 3. 4. 1954 wurde ich in Straubing in Bayern geboren. Meine Mutter, Annemarie, geb. Woitala, und mein Vater, Dr. phil. Heinz Knorr, stammten beide aus Breslau.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Grundschule Stuttgart-Rohr, ab 1965 das Hegel - Gymnasium Stuttgart-Vaihingen, das ich im Juni 1973 mit dem Erwerb des Reifezeugnisses verließ.

Im Juli 1973 begann ich den Grundwehrdienst und wurde im April 1974 zum Beginn des Medizinstudiums entlassen.

Im April 1974 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Freiburg. Im März 1977 wechselte ich an die Freie Universität Berlin und beendete mein Studium hier mit dem Bestehen der Ärztlichen Prüfung.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 7.7.1980.

Von September 1980 bis Mai 1982 war ich in der Landesklinik Nordschwarzwald im Suchbereich als Assistenzarzt tätig. Seit Juni 1982 arbeite ich in der Dr. Baetzner-Klinik in Wildbad als Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung.

Die Untersuchungen meiner Dissertation der Histopathologie und Immunfluoreszenz führte ich von 1978 bis 1980 in der Abteilung für Immunpathologie des Pathologischen Instituts der Freien Universität Berlin durch. Die elektronische Datenauswertung erfolgte mit Hilfe des Instituts für Informatik der Technischen Universität Berlin.

Weil der Stadt, den 21.9.1982

gez. Christian Knorr

Herrn Prof. Dr. P.-H. KRAUSE danke ich für die
Überlassung des Themas dieser Arbeit und
besonders für seine freundliche und
ausgezeichnete Hilfsbereitschaft.

Herrn Dr. H.P. DIENES danke ich für seine
großzügige fachliche Unterstützung.

Frau M. MÜLLER gilt mein Dank für ihre gute
und stets freundliche technische Assistenz.

LISTE DER ABKÜRZUNGEN

AMA:	Anti-mitochondriale Antikörper
ANF:	Anti-nukleäre Faktoren
CAH:	Chronisch aggressive Hepatitis
GammaGT:	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
GOT:	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT:	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbCag:	Hepatitis B Core Antigen
HbSag:	Hepatitis B Surface Antigen
IF:	Immunfluoreszenz
LMA:	Leber-MembranAntikörper
PBS:	Phosphate-buffered saline = phosphatgepufferte Kochsalzlösung
SMA:	Antikörper gegen glatte Muskulatur
SPSS:	Statistikprogramm für die Sozialwissenschaften

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1
----------------------	---

MATERIAL UND METHODEN	5
---------------------------------	---

1. Klinischer Teil	5
------------------------------	---

2. Leberpunktate	5
----------------------------	---

3. Histologische Untersuchungen	6
---	---

4. Immunfluoreszenz	7
-------------------------------	---

5. Immunfluoreszenzmikroskop	7
--	---

6. Fragebögen	7
-------------------------	---

7. Statistische Auswertung	7
--------------------------------------	---

ERGEBNISTEIL

I. Allgemeines	8
--------------------------	---

II. Häufigkeitsverteilungen	11
---------------------------------------	----

1. Klinik	11
---------------------	----

1.1 Anamnestische Angaben	11
-------------------------------------	----

1.2 Laparoskopisch festgestellte Veränderungen	11
--	----

1.3 Klinischer Befund der Leberdämpfung	12
---	----

1.4 GOT im Serum	12
----------------------------	----

1.5 GPT im Serum	12
----------------------------	----

1.6 GammaGT im Serum	12
--------------------------------	----

1.7 Alkalische Phosphatase im Serum	12
---	----

1.8 Gesamtbilirubin im Serum	12
--	----

1.9 Quick - Wert	14
----------------------------	----

1.10 Gesamt - Eiweiß im Serum	14
---	----

1.11 Gamma Globuline im Serum	14
---	----

1.12	Immunglobuline (IGG, IGM, IGA) im Serum . . .	14
1.13	Auftreten virusassoziiierter Phänomene (HBsAg, AntiHBs, AntiHBc, HBeAg, AntiHBe) im Serum	14
2.	Histologie	16
2.1	Verbreiterung der Portalfelder	16
2.2	Durchbruch der Grenzlamelle der Portalfelder	16
2.3	Piece-meal Nekrosen	16
2.4	Bindegewebsvermehrung in Portalfeldern . . .	16
2.5	Portale Infiltrate	17
2.6	Eosinophile Degeneration im Leberläppchen .	17
2.7	Ballonierung der Leberzellen	17
2.8	Mallory-Körperchen	17
2.9	Milchglashepatozyten	19
2.10	Orceinfärbung	19
2.11	Rosettenformationen in Leberläppchen . . .	19
2.12	Morphologische Veränderungen der Leberzellkerne	19
2.13	Aktivierung und Vermehrung der Kupffer'schen Sternzellen	19
2.14	Mitosen, Verfettung, Erythrophagozytose der Kupffer'schen Sternzellen	21
2.15	Infiltrate der Sinusoide	21
2.16	Pigmente	21

3. Immunfluoreszenz	24
3.1 Immunfluoreszenzmikroskopischer Nachweis von HBsAg, IGG, IGA, IGM, C3 Komplement in histologischen Leberpräparaten	24
3.2 Verteilung von HBsAg im Präparat	24
3.3 Verteilung von IGG im Präparat	24
4. Statistische Auswertung	28
4.1 Korrelation von HBsAg im Serum mit dem Geschlecht des Patienten	28
4.2 Korrelation von HBsAg im Serum mit GOT, GPT, GammaGT Gesamt-Bilirubin, Alkalische Phosphatase im Serum	28
4.3 Korrelation von HBsAg im Serum mit der Blut- körperchensenkungsgeschwindigkeit	30
4.4 Korrelation von HBsAg im Serum Gamma-Globulinen	31
4.5 Korrelation von HBsAg im Serum mit IGG im Serum	31
4.6 Korrelation von HBsAg im Serum mit LMA im Serum	31
4.7 Korrelation von HBsAg im Serum mit ausgewählten histologischen Markern für entzündliche Reaktion in der Leber	32
4.8 Korrelation von HBsAg im Serum mit Nachweis von Milchglashepatozyten in Leberpräparaten	32
4.9 Korrelation von HBsAg im Serum mit Orcein-positiven Zellen in Leberpräparaten	33

4.10	Korrelation von GOT-Serumwerten zum Zeitpunkt der Punktion mit morphologischen Merkmalen in histologischen Leberpräparaten	35
4.11	Korrelation von GPT-Serumwerten zum Zeitpunkt der Punktion mit morphologischen Merkmalen in histologischen Leberpräparaten	39
4.12	Korrelation von GammaGT-Serumwerten zum Zeitpunkt der Punktion mit morphologischen Merkmalen in histologischen Leberpräparaten	43
4.13	Korrelation von Gamma-Globulin-Serumwerten zum Zeitpunkt der Punktion mit morphologischen Merkmalen in histologischen Leberpräparaten	46
DISKUSSION		50
ZUSAMMENFASSUNG		58
LITERATURVERZEICHNIS		60
Lebenslauf		69

E I N L E I T U N G

Es gibt nach ZOLLINGER (65) drei mögliche Ausdrucksformen einer chronischen Hepatitis:

1. Symptomfreie HBsAg-Träger mit Virusbefall der Leberzellen und Virusproduktion ohne Leberzellschaden.
2. Chronisch persistierende Hepatitis (CPH).
3. Chronisch aggressive Hepatitis (CAH).

Die Diagnose wird morphologisch gestellt an Hand eines durch Punktion gewonnenen Leberpräparates. Für die chronisch aggressive Hepatitis gibt es nach ZOLLINGER folgende Möglichkeiten der Ätiologie:

1. Viral (Hepatitisvirus B oder Non-A/Non-B).
2. "Autoimmun" mit positiven "Autoantikörpern" im Blut (antinukleäre, anti-glatte Mukulatur, antimitochondriale Antikörper).
3. Kryptogenetisch (=ätiologisch stumm). Keine Marker nachweisbar.

Die histologischen Entzündungsformen sind bei Hepatitis A, B und Non-A/Non-B identisch.

Es finden sich also bei morphologisch identifizierten Präparaten einer chronisch aggressiven Hepatitis die Hepatitis B, die Hepatitis Non-A/Non-B, die autoimmune Form, sowie evtl. ätiologisch nicht klärbare Formen.

Klinisch zeigt die CAH häufig einen schlechten Allgemeinzustand, Ikterusschübe, die Transaminasen bleiben oft leicht erhöht, Hypergammaglobulinämie ist häufig.

Histologisch zeigt die CAH Leberzelluntergang, Entzündung und Fibrose. Die Läppchenstruktur ist teilweise zerstört. Es finden sich Piece-meal Nekrosen, portale Rundzellinfiltration, Gallengangsproliferation und Fibrose, teils mit Bildung von Pseudolobuli.

Nach ZOLLINGER (65) sind 60% der chronisch aggressiven Hepatitiden Hepatitis B-Antigen seropositiv. Das komplette Hepatitis B Virion (=Dane-Partikel, 42nm) besteht aus zwei serologisch definierten und elektronenmikroskopisch unterscheidbaren Komponenten:

1. Core (=HBc-)Antigen (24nm Partikel)

2. Surface (=Hülle =HBs-)Antigen mit mehreren Subtypen.

Dieses HBs-Antigen ist identisch mit dem früher gebräuchlichen Australia-Antigen. Es findet sich im Blut als sphärischer (20nm) oder tubulärer Partikel.

Das Hepatitis B Virus ist aber per se nicht zytopathogen. Für den Leberzellschaden und damit für die verschiedenen Verlaufsformen der Hepatitis B ist vielmehr die Immunantwort verantwortlich.

Nach den Untersuchungen von BIANCHI und GUDAT (1) über die Expression des Hepatitis B Antigens auf Gewebesebene und nach ZOLLINGER (65) liegt bei der CAH der fokale HBc-Typ oder Aggressions-Typ der HB-AG Expression vor, bei dem HBc und HBs herdförmig im Lebergewebe verteilt sind. Die Immunantwort ist hierbei mittelstark gestört. Bis zu 60% der Leberzellkerne sind mit Core befallen, HBs ist unterschiedlich ausgeprägt vorhanden.

Zum Nachweis des HBsAg und weiterer Immunmarker wendeten wir zusätzlich zu den Untersuchungen im Blutserum die Immunfluoreszenztechnik an.

Bei dieser Technik werden Antikörper über eine feste chemische Bindung mit fluoreszierenden Farbstoffen verbunden, wobei ihre spezifischen immunologischen Eigenschaften im Wesentlichen erhalten bleiben. Wird ein, das betreffende Antigen enthaltendes Präparat mit dem markierten Antikörper überschichtet, so kommt es zur Bindung der fluoreszierenden Antikörpermoleküle an das Antigen. Überschüssiger Antikörper wird durch Waschen entfernt, jene Stelle des Präparats,

an die Antikörpermoleküle gebunden sind, leuchten bei Erregung mit einem geeigneten Erregerlicht auf. Die Immunfluoreszenzmethode vereinigt in sich die immunologische Spezifität, die Empfindlichkeit der Histochemie und die Präzision der Mikroskopie. Sie erlaubt nicht nur den Nachweis einer Antigen-Antikörper Reaktion sondern auch deren genaue Lokalisation.

Es wurden bei der Studie eine große Menge Daten aus der Klinik, der Histopathologie und der Immunfluoreszenz gesammelt. So wurde die Möglichkeit geschaffen, Daten aus allen Bereichen, die für die Diagnostik, Therapie und Prognose von Lebererkrankungen, in meinem Fall der CAH, Bedeutung haben, miteinander zu verbinden.

Hierfür wurden zunächst für alle drei Bereiche Fragebögen geschaffen. Dadurch konnten die Daten standardisiert und quantifiziert werden. Dies stellt ein z.B. in der Histopathologie nur selten angewandtes Verfahren dar. Es können so exakte prozentuale Häufigkeiten des Auftretens von morphologischen Phänomenen in der Leber bestimmt werden.

Die Fragebögen enthalten für jeden Fall 115 klinische, 98 histologische und 65 Daten der Immunfluoreszenz. Hierfür kann erst die Auswertung durch den Computer alle Möglichkeiten ausschöpfen.

Mit dem SPSS 7 (NIE u.a., 69, BEUTEL u.a., 70) kam ein Computerprogramm zur Anwendung, das vielfach im Bereich der Sozialwissenschaften benutzt wird. Es setzt keine Programmiersprache voraus, sondern geschieht durch eine quasi-natürliche Steuersprache, was die Anwendung auch Nicht-Fachleuten ermöglicht.

Mit Hilfe dieses Programms wurden in einem ersten Schritt die Häufigkeiten des Auftretens sowie gegebenenfalls die Ausprägung sämtlicher untersuchter Merkmale ermittelt.

Dadurch wurde es möglich, mit bestehenden Untersuchungen und Theorien zu vergleichen.

Dann wurden eigene Ideen und Theorien entwickelt betreffend die Verbindung von klinischen, histologischen und immunologischen Aspekten der CAH. Dabei mußten wir beginnen, Variablen zu isolieren und die möglichen gegenseitigen Beeinflussungen und Auswirkungen zu überdenken. In der bestehenden Datenbasis (Ergebnisse der Fragebögen) waren alle Variablen enthalten, die die Anzeiger für unsere Hypothesen waren.

In einem zweiten Schritt konnten wir nun mit Hilfe der Kreuztabellen (CROSSTABS) statistische Analysen durchführen über die Verbindungen zwischen den gewonnenen Daten.

Ein Bereich, der uns hier interessierte, waren Beziehungen des Auftretens von HBsAg im Serum zu pathologischen Veränderungen von anderen klinischen Laborwerten (so z.B. Transaminasen) sowie zu morphologischen Merkmalen der Leberpräparate.

Weiter untersuchten wir die Frage, ob durch statistische Auswertungen unseres Materials Beziehungen nachgewiesen werden konnten zwischen biochemischen Untersuchungen im Blutserum (Leberenzyme und Entzündungsparameter), somit der Klinik, und histopathologischen Veränderungen in der Leber, somit der Morphologie.

1. Klinischer Teil

Das klinische Untersuchungsgut stammt von Patienten aus dem Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin, aus den Abteilungen für Innere Medizin und Poliklinik (Leiter Prof. Dr. K. H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE) und aus der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Infektionskrankheiten (Leiterin Prof. Dr. M. ALEXANDER).¹⁾ Die Biopsien stammen aus den Jahren 1977 und 78. Die Laboruntersuchungen waren in den o. g. Abteilungen durchgeführt worden. Im Fall, daß Laborwerte mehrfach kontrolliert worden waren, wurde die Untersuchung zur Auswertung herangezogen, die zeitlich der Leberbiopsie am nächsten lag. Dadurch wurde gewährleistet, daß der Zeitpunkt der Laboruntersuchung möglichst genau mit dem Zeitpunkt der Leberbiopsie übereinstimmt. Die klinischen Verläufe wurden bei dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

2. Leberpunktate

Es wurden diagnostische Routinepunktate verwendet aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin (Leiter Prof. Dr. S. BLÜMCKE)

3. Histologische Untersuchungen

Nach üblicher Fixation in 4%igem Formol und Paraffineinbettung wurden 5 microm dicke Schnitte hergestellt. Die übliche Färbung erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin und nach MASSON-GOLDNER.

1) Für die Überlassung der Krankenakten danke ich Prof. Dr. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, Prof. Dr. ARNOLD und Prof. Dr. ALEXANDER.

Ausserdem wurden die Berliner-Blau-Reaktion zur Anfärbung von Hämosiderin und dreiwertigem Eisen und die Orcein-Färbung zur Anfärbung von HBsAg im Zytoplasma von Leberzellen angewandt (s. CAMILLERI, 7, SUMITHRAN, 13)

Die histologischen Schnitte wurden in allen oben angegebenen Färbungen betrachtet und die Ergebnisse in standardisierte Fragebögen eingetragen.¹⁾

4. Immunfluoreszenz ²⁾

Es wurde die direkte Immunfluoreszenzmethode (Verwendung markierter Antikörper) angewandt zum Nachweis von HBsAg, IgG, IgA, IgM und C3 Komplement.

Wir verwendeten die Pronase-Technik nach HUANG, modifiziert nach DENK (s. H. DENK in Beitr.Pathol.Bd.159, 219-225(1976)). Es kamen nur die routinemäßig in Paraffin eingebetteten Gewebeproben zur Anwendung.

Die mit dem Microtom angefertigten, 4 micrometer dicken Schnitte wurden in Xylol 2x10 min entparaffiniert. Danach wurden sie in 0,1%iger Pronase in PBS (pH 7,4) für 15 min. bei 37 Grad inkubiert.

Nach Waschen in eiskaltem Tris-HCL Puffer für 60min wurden sie mit dem jeweiligen unverdünnten Antiserum für 45 min bei Zimmertemperatur in einer feuchten Kammer inkubiert. Wir verwendeten FITC-markiertes Anti-Human Serum vom Kaninchen (Fa. Behring).

Nach erneutem Waschen in PBS 3x30 min wurde das überschüssige Wasser abgezogen und die präparate wurden eingedeckt in Glycerin-PBS 1:8.

Die Präparate wurden bei +4 Grad gelagert und spätestens innerhalb 12 Std. ausgewertet.

1) Für die Hilfe bei der Auswertung der histologischen Schnitte danke ich Dr. DIENES.

2) Für die Durchführung der Immunfluoreszenzfärbungen und die stets geduldige technische Hilfe und Anleitung danke ich Frau Müller.

5. Immunfluoreszenzmikroskop

Wir verwendeten das Auflichtfluoreszenzmikroskop der Marke Leitz Orthoplan.

Als Erregerlicht kam UV-Licht zur Anwendung. Als Erregerfilter nahmen wir FITC-490, als Sperrfilter 06 515 (Blausperrfilter).

Die Objektive waren 10/0.25 16/0.4 40/0.65 40/1.0 Del, das Ocular GW 8x.

6. Fragebögen

Die Fragebögen zur Histologie und zur Immunfluoreszenz wurden entwickelt im Pathologischen Institut der FU Berlin von Prof. Dr. P.H. KRAUSE und Dr. H.P. DIENES.

Der Fragebogen zur Klinik wurde modifiziert und erweitert nach dem Fragebogen zur DFG-Studie über Chron. Hepatitis.

7. Statistische Auswertung

Sie wurde durchgeführt mit Hilfe von elektronischer Datenverarbeitung an Hand des Computerprogrammsystems SPSS 7, eines Statistikprogramms für die Sozialwissenschaften. Es handelt sich um ein integriertes System von Computerprogrammen zur statistischen Analyse sozialwissenschaftlicher Daten. Die Handhabung setzt keine Programmiersprache voraus, sondern geschieht durch eine quasi-natürliche Steuersprache. Eine Fehlerdiagnostik ist eingeschlossen.

Das Programm wurde gerechnet mit der Zentralen Recheneinheit des Instituts für Informatik der Technischen Universität Berlin, auf der Informatik Rechenanlage ITEL AS/5 mit dem Betriebssystem VM/370.¹⁾

1) Für die Ausarbeitung und Durchführung des EDV-Teils der Arbeit danke ich Carsten Wetzel. Ihm danke ich auch für die Beratung bei der Überarbeitung der Fragebögen, die für die elektronische Datenauswertung notwendig wurde.

ERGEBNISTEIL

I. ALLGEMEINES

Nachdem die Ergebnisse aller Fragebögen vorlagen, wurden sie zunächst in ein Ablochschemata, von hier auf Lochkarten übertragen.¹⁾

Für jedes untersuchte Merkmal wurde ein unverwechselbarer Kurzname (variable name) gebildet. Zum Beispiel ist KLNBEF3 der Kurzname für das Merkmal: Leberdämpfung in cm unter dem Rippenbogen.

Wichtige numerische Merkmale (z.B. quantitative Bestimmungen aus dem Blutserum) wurden nun zu Gruppen zusammengefaßt und gesondert ausgedruckt. Dadurch wurde ermöglicht, in einer Übersicht die Anzahl der erniedrigten, normalen oder erhöhten Fälle eines bestimmten Blutserumwertes (z.B. Gesamteiweiß) zu erkennen.

Die klinischen Normwerte der Blutuntersuchungen wurden festgesetzt nach den Angaben des klin.-chem. Zentrallabors des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin.

1) Für das Eingeben der Ergebnisse in Lochkarten danke ich meiner Frau Janet Knorr

Nun konnte mit der Auswertung des statistischen Materials begonnen werden.

Es wurden für jedes einzelne Merkmal folgende Statistikprozeduren durchgerechnet:

Mittelwert (mean)

Standardfehler (standard error)

Median (median)

Häufigster Wert (mode)

Standardabweichung (standard deviation)

Varianz (variance)

Exzess (kurtosis)

Schiefte (skewness)

Spannweite (range)

Minimum

Maximum

Von jedem Merkmal wurden Tabellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten sowie kumulierten bereinigten Häufigkeiten berechnet und ausgedruckt.

Mit der im SPSS-Programm enthaltenen Statistikprozedur CROSSTABS wurden zweidimensionale Häufigkeitsverteilungen (Kontingenztafeln) berechnet. Dadurch konnten Beziehungen zwischen bestimmten ausgewählten klinischen und histologischen Merkmalen hergestellt und ausgewertet werden.

Es wurden neben den absoluten Häufigkeiten für jede Zeile und jede Spalte die relativen Häufigkeiten bezogen auf die Zeile, die Spalte und die gesamte Tabelle berechnet.

Nachdem ein vorläufiger Ausdruck angefertigt und dieser erneut korrigiert worden war, konnte nun ein Ausdruck des gesamten Programms erfolgen, der 674 Seiten umfaßte.

Er gliederte sich in: 1) Numerische Variablen
2) Nicht numerische (diskrete) Variablen -
3) Gruppierte numerische Variablen

Im Folgenden soll aus der Fülle des gewonnenen Materials eine Auswahl von wichtigen Ergebnissen dargestellt werden.

Jedem Merkmal wird der unverwechselbare Kurzname (variable name) vorangestellt.

Zunächst wurden für die chronisch aggressive Hepatitis wichtige und von der Aussage her interessante Merkmale ausgewählt und auf die Häufigkeit ihres Vorkommens untersucht.

Diese werden dargestellt.

II. H Ä U F I G K E I T S V E R T E I L U N G E N

1. K l i n i k

1.1 Anamnestische Angaben

1.1.1 Akute Virushepatitis in der Anamnese abgelaufen (KLN20)

Eine akute Virushepatitis war bei 6 der 21 Patienten (37.5%) vorausgegangen, in 10 Fällen (62.5%) nicht, in 5 Fällen konnten keine Angaben gemacht werden.

1.1.2 Müdigkeit oder Abgeschlagenheit hatten

13 Patienten (61.9%) in der Anamnese angegeben, 8 Patienten (38.1%) keine (KLN25).

1.1.3 Allgemeine Verdauungsstörungen (Meteorismus,

Diarrhöen, Druck im rechten Oberbauch) waren von 11 Patienten (57.9%) angegeben worden, 8 Patienten (42.1%) hatten dies verneint (KLN31).

1.1.4 Intestinale Blutungen in der Anamnese waren von

2 Patienten (9.5%) angegeben worden, 19 Patienten (90.5%) hatten intestinale Blutungen verneint.

1.2 Bei 11 Patienten war eine Laparoskopie

durchgeführt worden.

Tab. 1 Laparoskopisch festgestellte Veränderungen der Leber bei Patienten (n=11) mit CAH zum Zeitpunkt der Punktion.

	nein	ja
Lebervergrößerung (LAP1)	3 (27.3%)	8 (72.7%)
Störung der Läppchenzeichnung (LAP4)	1 (9.1%)	10 (90.9%)
Umbau der Läppchen (LAP5)	2 (18.2%)	9 (81.8%)
Umgehungskreislauf erkennbar (LAP9)	5 (45.5%)	6 (54.5%)

(vgl. SCHMID, 24)

1.3 Klinischer Befund der Leberdämpfung (KLNBEF3) (in cm unter dem Rippenbogen)

Die Leber war unter dem Rippenbogen vergrößert

bei 4 Patienten (22.2%) 1cm

bei 5 Patienten (27.8%) 2cm

bei 6 Patienten (33.3%) 3cm

bei 2 Patienten (11.1%) 4cm

bei 1 Patient (5.6%) 5cm

1.4 GOT im Serum in U/l (s. Tab.2)

Die GOT war in 3 Fällen (14.3%) im Normbereich (bis 20 U/l).

In 17 Fällen (81%) war sie mäßig erhöht (bis 100 U/l).

In 1 Fall (4.8%) war das Enzym stark erhöht (255 U/l).

1.5 GPT im Serum in U/l (s.Tab.2)

Die GPT war in 2 Fällen (9.5%) im Normbereich (bis 24 U/l),

in 10 Fällen (47.6%) mäßig erhöht (bis 100 U/l),

in 9 Fällen (42.6%) stark erhöht (über 100 U/l).

1.6 GammaGT im Serum in U/l (GGT) (S.Tab.2)

Die GammaGT war bei 10 Patienten bestimmt worden.

Das Enzym war in 3 Fällen (30%) im Normbereich (unter 28 U/l),

in 4 Fällen (40%) mäßig erhöht (bis 100 U/l),

in 3 Fällen (30%) stark erhöht (über 100 U/l).

1.7 Alkalische Phosphatase im Serum in U/l (AP)

Die AP war bei 18 Patienten im Normbereich (bis 200 U/l).

In 2 Fällen (9.5%) war sie leicht erhöht (226 und 228 U/l),

in 1 Fall stark erhöht (703 U/l).

1.8 Gesamtbilirubin im Serum in mg% (BILIGES)

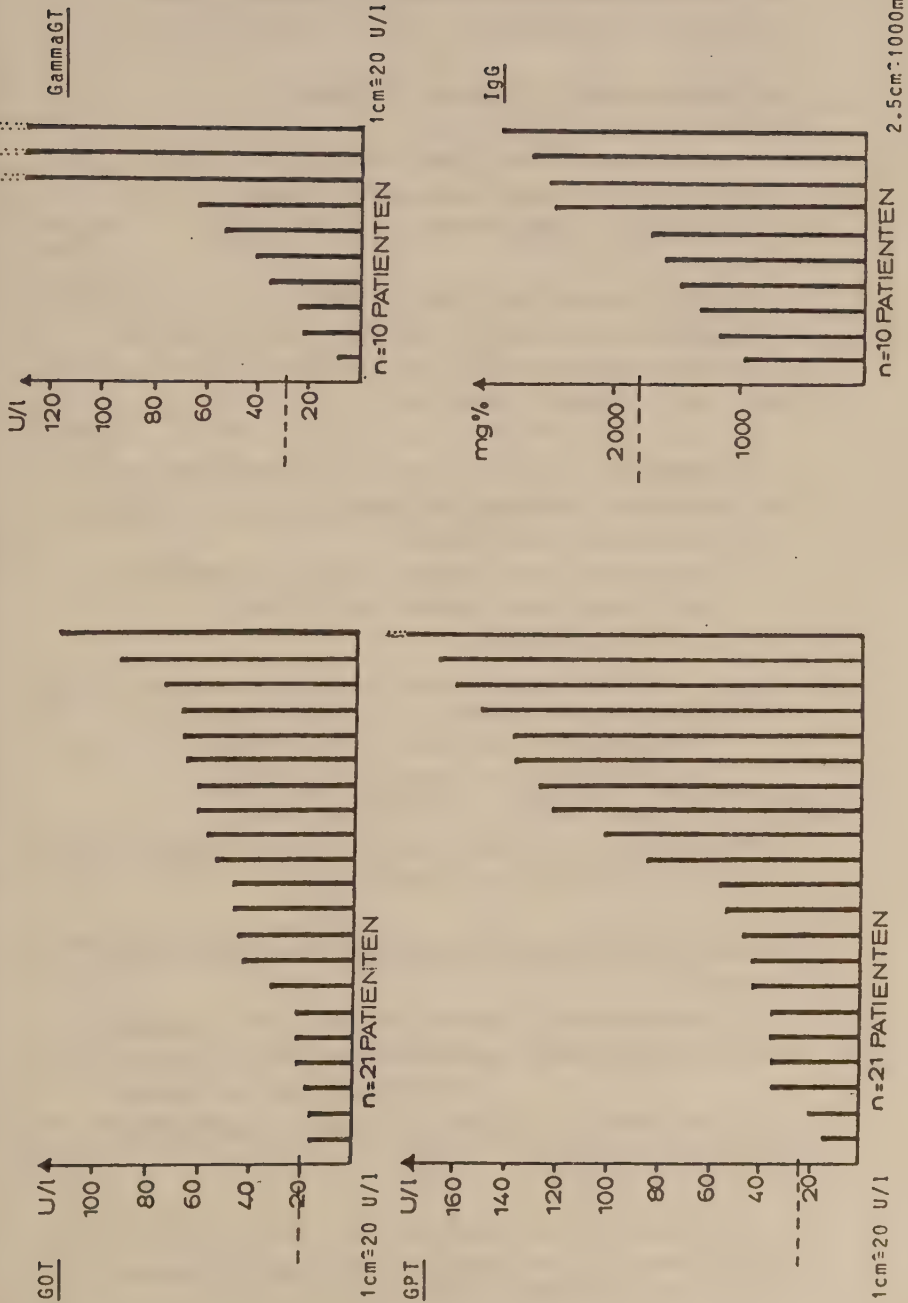
Das Gesamtbilirubin im Serum war

in 14 Fällen (66.7%) im Normbereich (bis 1.0mg%),

in 4 Fällen (19.0%) mäßig erhöht (1.3 und 1.4mg%),

in 1 Fall (4.8%) stark erhöht (4.1mg%).

Tab. 2: Quantitative Verteilung von vier wichtigen Laborparametern bei Patienten mit CHH bestimmt zum Zeitpunkt der Leberbiopsie



1.9 Quick-Wert in % (QUICK)

Der Quick-Wert war bei 10 von 21 Patienten (47.6%) erniedrigt (unter 80%).

1.10 Gesamt-Eiweiß im Serum in g% (GESEW)

Das Gesamt-Eiweiß im Serum war

in 2 Fällen (9.5%) erniedrigt (5.9 und 6.2g%),

in 16 Fällen (76.2%) normal(6.5 - 8.7g%),

in 2 Fällen (9.5%) erhöht (8.9 und 9.5g%).

1.11 Gamma-Globuline im Serum in % (GGL)

Die Gamma-Globuline waren in 20 Fällen bestimmt worden.

In 10 Fällen lagen die Werte im Normbereich, in 10 Fällen (50%) waren sie erhöht (über 20%).

1.12 Immunglobuline. Die Bestimmung der Immunglobuline war durchgeführt worden in 10 Fällen.

1.12.1 Immunglobulin G (IGG) war

in 6 Fällen (60%) im Normbereich (bis 1800mg%),

in 4 Fällen (40%) erhöht (über 1800mg%).

(s. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, 16)

1.12.2 Immunglobulin M (IGM)

8 Fälle waren im Normbereich (bis 280mg%),

2 Fälle (20%) waren erhöht (über 280mg%).

1.12.3 Immunglobulin A (IGA) war bei allen 10 darauf untersuchten Patienten im Normbereich.

1.13 Auftreten von virusassoziierten Phänomenen im Serum¹⁾ (s.Tab.3)

1.13.1 Das Hepatitis B Surface Antigen im Serum (SHBSAG)

als wichtigster Marker war in 8 Fällen (38.1%) positiv,

in 13 Fällen (61.9%) negativ.

(vgl. NICOLAESCU 18, GERLICH 29, MEYER ZUM BÜSCHENFELDE 59, ARNOLD u.a. 60)

1) Die Immunmarker und die Autoimmunmarker wurden bestimmt in der damals üblichen Technik.

Tab.3 Häufigkeit der virusassoziierten Phänomene (HBsAg, AntiHBs, AntiHBc, HBeAg, AntiHBe) im Serum bei Patienten (n=21) mit CAH.

	I	positiv	negativ	nicht untersucht
	I			
	I			
HBsAg	I	8 (38.1%)	13 (61.9%)	0
(n=21)	I			
	I			
AntiHBs	I	7 (53.8%)	6 (46.2%)	8
(n=13)	I			
	I			
AntiHBc	I	1 (33.3%)	2 (66.7%)	18
(n=3)	I			
	I			
HBeAg	I	0 (0%)	11 (100%)	10
(n=11)	I			
	I			
AntiHBe	I	1 (9.1%)	10 (90.9%)	10
(n=11)	I			
	I			

(vgl. GERBER 18, MEYER ZUM BÜSCHENFELDE u.a. 3)

Tab. 4 Häufigkeit der Autoimmunphänomene (ANF, AMA, SMA, LMA) im Serum bei Patienten (n=21) mit CAH.

	I	positiv	negativ	nicht untersucht
	I			
	I			
Antinukleäre	I			
Faktoren (ANF)	I	5(29.4%)	12 (70.6%)	4
(n=17)	I			
	I			
Antimitochondriale	I			
Antikörper (AMA)	I	3 (17.6%)	14 (82.4%)	4
(n=17)	I			
	I			
Smoother Muscle	I			
Antikörper (SMA)	I	10 (55.6%)	8 (44.4%)	3
(n=18)	I			
	I			
Lebermembran Anti-	I			
körper (LMA bzw. LSP)	I	2 (25%)	6 (75%)	13
(n=8)	I			

(vgl. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE 16, JENSEN 38, BERG 53)

1.14 Auftreten von Autoimmunphänomenen im Serum (s.Tab.4)
Es wurden die Autoimmunphänomene ANF, AMA, SMA, LMA untersucht. Die Anzahl der Fälle in denen die jeweiligen Untersuchungen durchgeführt worden waren, wird mit (n) angegeben.

2. H i s t o l o g i e

Von den morphologischen Untersuchungen, die an Hand von EDV ausgewertet wurden, soll eine Auswahl der Ergebnisse dargestellt werden, die besondere Bedeutung für die chronisch-aggressive Hepatitis haben.

2.1 - 2.5 Veränderungen der Portalfelder

2.1 Die Portalfelder waren in allen 21 Fällen verbreitert (HISTP2). Es zeigte sich folgende Verteilung:

- 5 Fälle (23.8%) mäßig verbreitert
- 10 Fälle (47.6%) mittelgradig verbreitert
- 6 Fälle (28.6%) ausgeprägt verbreitert.

2.2 Die Grenzlamelle der Portalfelder war in allen 21 Fällen durchbrochen (HISTP5).

2.3 Piece-meal Nekrosen (Mottenfraßnekrosen) fanden sich in allen 21 Fällen (100%), in folgender Verteilung (HISTP6):

- 11 Fälle (52.4%) mäßig
- 4 Fälle (19.0%) mittelgradig
- 6 Fälle (28.6%) ausgeprägt

2.4 Bindegewebsvermehrung in den Portalfeldern fand sich in allen 21 Fällen (100%), (HISTP7). Die Verteilung war:

- 16 Fälle (76.2%) mittelgradig
- 5 Fälle (23.8%) ausgeprägt

2.5 In allen 21 Fällen (100%) fanden sich portale Infiltrate (HISTP8). Ohne qualitative Differenzierung erschien die quantitative Ausprägung der portalen Infiltrate:

- 4 Fälle (19.0%) mäßig
- 10 Fälle (47.6%) mittelgradig
- 7 Fälle (33.3%) ausgeprägt

Die qualitative Differenzierung der Infiltrate der Portalfelder (Lymphozyten, Histiozyten, Fibroblasten, neutrophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten, Plasmazellen) wird dargestellt in Tab. 5.

2.6 - 2.12 Histologische Veränderungen der Leberläppchen

2.6 In den Leberläppchen fanden sich in allen 21 Fällen Zeichen eosinophiler Degeneration von Leberzellen (HISTL1). Die Ausprägung war:

- 11 Fälle (52.4%) mäßig
- 8 Fälle (38.1%) mittelgradig
- 2 Fälle (9.5%) ausgeprägt

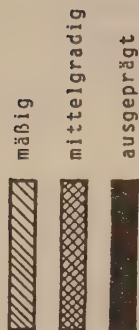
2.7 Ballonierung der Leberzellen fand sich in allen 21 Fällen (HISTL2), in folgender Ausprägung:

- 11 Fälle (52.4%) mäßig
- 6 Fälle (28.6%) mittelgradig
- 4 Fälle (19.0%) ausgeprägt

2.8 Mallory Körperchen konnten bei keinem der 21 Fälle (0%) nachgewiesen werden. (HISTL14).

Dies spricht dagegen, daß Alkohol bei den untersuchten Fällen als entscheidender Faktor angesehen werden muß.

Tab.: 5 Infiltrate der Portalfelder in Leberbiopsien bei Patienten (n 21) mit CAH



Histiocyten Fibroblasten

Anzahl der
Fälle

Lymphocyten

10

5

1

neutrophile
Granulocyten
negativ: 16

eosinophile
Granulocyten
negativ: 20

Plasmazellen
negativ: 15



2.9 Milchglashepatozyten (Ground Glass Hepatocytes) sind eine mögliche Ausdrucksform der Präsenz von HBsAg in paraffineingebetten Schnitten.

(vgl. BIANCHI, GUDAT 1, CAMILLERI 7, SUMITHRAN 13)

In 5 Fällen (23.8%) waren Milchglashepatozyten in den morphologischen Präparaten vorhanden, in 16 Fällen (76.2%) konnten sie nicht nachgewiesen werden (HISTL17; vgl. auch Grosstabs 4.8).

2.10 Die Orceinfärbung stellt eine weitere Möglichkeit des Nachweises von HBsAg in paraffineingebetteten Schnitten dar (HISTL18; vgl. SUMITHRAN 13).

Die Orceinfärbung war durchgeführt worden in 8 Fällen. Von diesen waren:

2 (25%) positiv

6 (75%) negativ.

2.11 Rosettenformationen als Ausdruck hepatischer Regeneration im Leberläppchen waren vorhanden in 12 Fällen (57.1%), in 9 Fällen (42.9%) waren sie nicht nachweisbar (HISTL25).

2.12 Die morphologischen Veränderungen der Leberzellkerne in den Präparaten (Anisomorphie, Doppelkerne, Vakuolen, Einschlüsse, Mitosen, Pyknose) werden in ihrer quantitativen Verteilung dargestellt in Tab. 6. (HISTL19 - HISTL24)

2.13 Die Kupffer'schen Sternzellen waren in den morphologischen Präparaten aktiviert und vermehrt in allen 21 Fällen (HISTKU1-2). Die Ausprägung war:

6 Fälle (28.6%) mäßig aktiviert und vermehrt

10 Fälle (47.6%) mittelgradig aktiviert und vermehrt

5 Fälle (23.8%) ausgeprägt aktiviert und vermehrt

Tab. 6 Übersicht über die lichtmikroskopischen
Veränderungen von Leberzellkernen in Biopsien
bei Patienten (n=21) mit CAH.

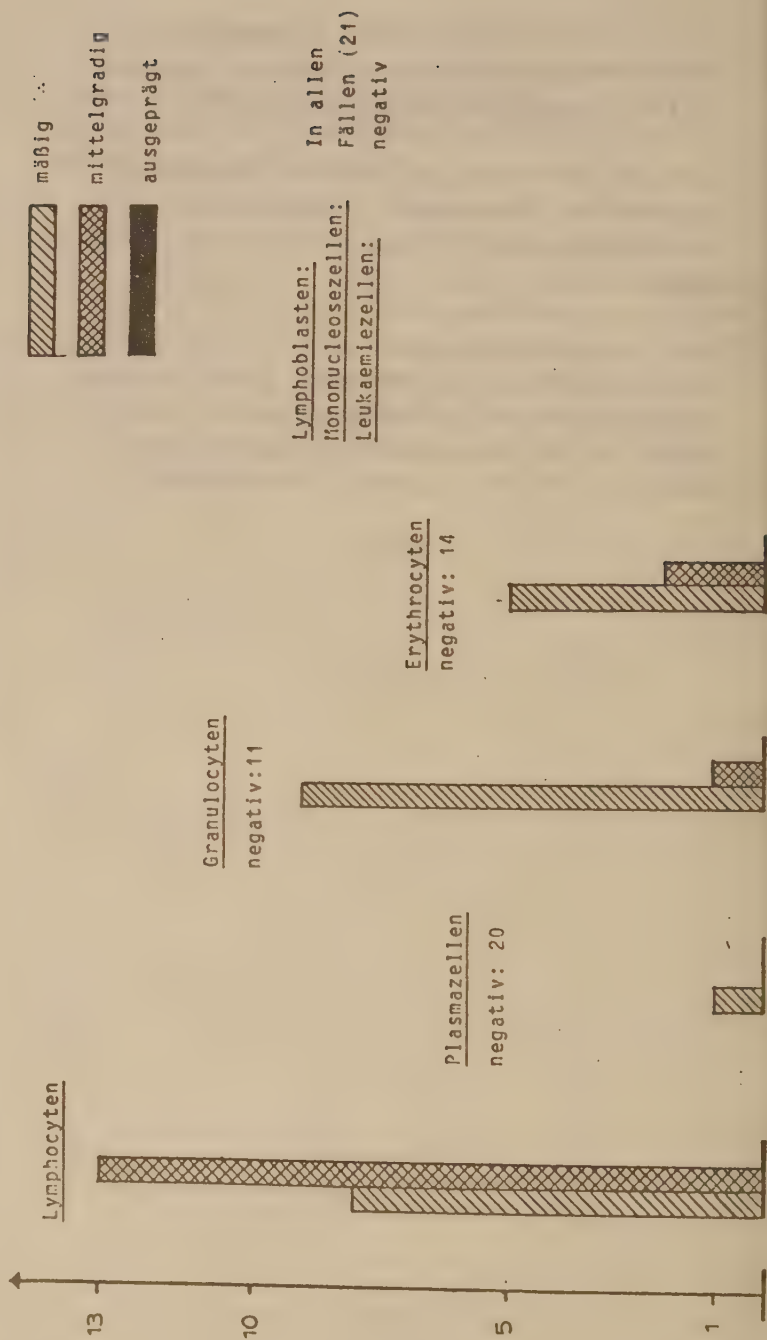
	nicht nachgewiesen	mäßig	mittelgradig	ausgeprägt
Anisomorphie	-	11 (52.4%)	5 (23.8%)	5 (23.8%)
Doppelkerne	-	16 (76.2%)	5 (23.8%)	-
Vakuolen	20 (95.2%)	-	1 (4.8%)	-
Einschlüsse	20 (95.2%)	1 (4.8%)	-	-
Mitosen	21 (100%)	-	-	-
Pyknose	-	11 (52.4%)	10 (47.6%)	-

2.14 Mitosen, Verfettung oder Erythrophagozytose der Kupffer'schen Sternzellen konnte in keinem der 21 Fälle nachgewiesen werden (HISTKU5-7).

2.15 Die Infiltrate der Sinusoide (Lymphozyten, Plasmazellen, Grnulozyten, Erythrozyten) werden in ihrer quantitativen Verteilung dargestellt in Tab. 7 (HISTSI2-8).

2.16 Das Auftreten und die Verteilung von Pigmenten in den morphologischen Präparaten (HISTPI1-17) wird dargestellt in Tab. 8. Zur Erkennung der Pigmente wurden die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparate und die Berliner-Blau Reaktion herangezogen.

Tab.7: Infiltrate der Sinusoide in Leberbiopsien bei Patienten (n.21) mit CAH
Anzahl d. Fälle



Tab. 8 Verteilung von Pigmenten in histologischen Präparaten von Biopsien von Patienten (n=21) mit CAH.

Pigment	nicht nachgewiesen	mäßig vorhanden	mittelgradig vorhanden	ausgeprägt vorhanden
I				
I				
Lipofuscin	16 (76.2%)	5 (23.8%)	-	-
I				
I				
Galle	19 (90.5%)	2 (9.5%)	-	-
intrazellulär				
I				
Gallethromben	21 (100%)	-	-	-
I				
I				
Gallezylinder	21 (100%)	-	-	-
I				
I				
Galleseen	21 (100%)	-	-	-
I				
I				
Galleinfarkte	21 (100%)	-	-	-
I				
I				
Netznekrosen	21 (100%)	-	-	-
I				
I				
Hämosiderin	15 (71.4%)	3 (14.3%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)
I				
I				
Ceroid	15 (71.4%)	4 (19.0%)	2 (9.5%)	-
I				
I				

3. I m m u n f l u o r e s z e n z

Die Immunfluoreszenzfärbungen wurden durchgeführt zum Nachweis von HBsAg, IgG, IgA, IgM und C3 Komplement.

3.1 Das Auftreten der untersuchten Marker in den histologischen Präparaten ohne Differenzierung der Verteilung der Marker im Präparat wird dargestellt in Tab. 9 (IF1-5).

(vgl. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, ARNOLD 3, GERLICH u.a. 29, GUDAT, BIANCHI 39, REALDI u.a. 61)

Es wurde für alle 5 Marker die Verteilung und die Zuordnung zu Strukturen im Präparat untersucht (HBsAg, IgG, IgA, IgM, C3 Komplement).

3.2 Die Verteilung von HBsAg im Präparat wird dargestellt in Tab. 10 (IF8-20).

3.3 Die Verteilung von IgG im Präparat wird dargestellt in Tab. 11 (IF21-33).

Tab. 9 Nachweis von Immunmarkern (HBsAg, IgG, IgA, IgM, C3 Komplement) an formalinfixierten Leberpräparaten in Biopsien bei Patienten (n=21) mit CAH.

[illegible]

(vgl. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE 16, ARNOLD 3, GERLICH u.a. 29,
GUDAT, BIANCHI 39, REALDI u.a. 61)

Tab. 10 Nachweis von HBsAg durch Immunfluoreszenztechnik
an formalinfixierten Leberpräparaten in Biopsien
bei Patienten (n=21) mit CAH.

Verteilung des HBsAg in den Präparaten.

Lokalisation des HBsAg		nicht nachgewiesen	mäßig vorhanden	mittelgradig vorhanden
HBsAg-gesamt	I I I	12 (60%)	6 (30%)	2 (10%)
In Portalfeldern	I I I	15 (75%)	5 (25%)	-
In Läppchen	I I I	14 (70%)	4 (20%)	2 (10%)
Plasmazellen in Portalfeldern	I I I	20 (100%)	-	-
Plasmazellen in Sinusoiden	I I I	20 (100%)	-	-
Andere Zellen	I I I	16 (80%)	4 (20%)	-
In Gefäßwänden	I I I	18 (90%)	2 (10%)	-
Wand von Sinusoiden linear	I I I	20 (100%)	-	-
Wand von Sinusoiden granulär	I I I	20 (100%)	-	-
Hepatozyten Kern	I I I	20 (100%)	-	-
Hepatozyten Membran	I I I	20 (100%)	-	-
Hepatozyten Zytoplasma einzeln	I I I	19 (95%)	-	1 (5%)
Hepatozyten Zytoplasma Gruppen	I I I	17 (85%)	2 (10%)	1 (5%)
Kupffer'sche Sternzellen	I I I	19 (95%)	1 (5%)	-

Tab. 11 Nachweis von IgG durch Immunfluoreszenztechnik
an Formalinfixierten Leberpräparaten in Biopsien
bei Patienten (n=21) mit CAH.

Verteilung von IgG in den Präparaten.

Lokalisation des IgG	nicht nachgewiesen	mäßig vorhanden	mittelgrad. vorhanden	ausgeprägt vorhanden
I				
I				
IgG - gesamt	3 (14%)	3 (14%)	10 (8%)	5 (24%)
I				
I				
In Portalfeldern	5 (24%)	3 (14%)	11 (52%)	2 (9%)
I				
I				
In Läppchen	3 (14%)	6 (29%)	12 (57%)	-
I				
I				
Plasmazellen in Portalfeldern	16 (76%)	1 (5%)	2 (9%)	2 (9%)
I				
I				
Plasmazellen in Sinusoiden	17 (81%)	4 (19%)	-	-
I				
I				
Andere Zellen	3 (14%)	13 (62%)	5 (24%)	-
I				
I				
In Gefäßwänden	21 (100%)	-	-	-
I				
I				
Wand von Sinusoiden linear	4 (19%)	5 (24%)	8 (38%)	4 (19%)
I				
I				
Wand von Sinusoiden granulär	12 (57%)	7 (33%)	2 (9%)	-
I				
I				
Hepatozyten Kern	21 (100%)	-	-	-
I				
I				
Hepatozyten Membran	18 (86%)	2 (9%)	1 (5%)	-
I				
I				
Hepatozyten Zytoplasma einzeln	17 (81%)	3 (14%)	1 (5%)	-
I				
I				
Hepatozyten Zytoplasma Gruppen	18 (86%)	3 (14%)	-	-
I				
I				
Kupffer'sche Sternzellen	3 (14%)	1 (5%)	17: nicht beurteilbar	
I				

4. Statistische Auswertung (Crosstabs)

Zunächst sollte untersucht werden, ob an Hand des Auftretens von HBsAg im Serum Aussagen gemacht werden können über klinische Daten (z.B. Laborwerte) oder über das morphologische Zustandsbild der Leber.

Zu diesem Zweck wurde das Auftreten von HBsAg im Serum in Beziehung gesetzt zu für die CAH bedeutsamen Markern aus dem Klinischen und morphologischen Bereich. (4.1-4.9) Es wurde die Statistikprozedur CROSSTABS (kreuztabellen) verwendet, mit der sich zweidimensionale Häufigkeitsverteilungen (Kontingenztafeln) berechnen lassen.

Im Folgenden sollen ausgewählte CROSSTABS dargestellt werden.

4.1 Korrelation von HBsAg im Serum mit dem Geschlecht des Patienten (SHBSAG by KLN4).

8 Fälle waren HBsAg positiv, davon 7 männlich, 1 weiblich

13 Fälle waren HBsAg negativ, davon 6 männlich, 7 weiblich

Es fand sich also unter den HBsAg positiven ein deutlich höherer Anteil an männlichen Patienten, während unter den HBsAg negativen der Anteil an männlichen und weiblichen Patienten annähernd gleich war. (vgl. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE 16)

4.2 Korrelation des Auftretens von HBsAg im Serum mit für die CAH wichtigen Laborwerten (GOT, GPT, GammaGT, Gesamt-Bilirubin, AP).

Die Laborwerte wurden für diesen Zweck zu Gruppen zusammengefaßt in erniedrigte, normale und erhöhte Werte. Die Normalwerte wurden festgesetzt nach den Angaben des Klin.-chem. Zentrallabors des Klinikums Westend der FU Berlin, in dem die Untersuchungen durchgeführt worden waren.

Die Ergebnisse dieser Korrelationen werden tabellarisch dargestellt.

4.2.1 Korrelation von HBsAg mit GOT im Serum bei Patienten (n=21) mit CAH. (SHBSAG by GGOT)

HBsAg	I	GOT		
		normal (unter 20U/l)	mäßig erhöht (20-100U/l)	stark erhöht (über 100U/l)
nein	I			
	I	2 (15.4%)	10 (76.9%)	1 (7.7%)
	I			
ja	I	1 (12.5%)	6 (75.0%)	1 (12.5%)
	I			
	I			

4.2.2 Korrelation von HBsAg mit GPT im Serum bei Patienten (n=21) mit CAH. (SHBSAG by GGPT)

HBsAg	I	GPT		
		normal (unter 24U/l)	mäßig erhöht (24-100U/l)	stark erhöht (über 100U/l)
nein	I			
	I	1 (7.7%)	8 (61.5%)	4 (30.8%)
	I			
ja	I	0	3 (37.5%)	5 (62.5%)
	I			
	I			

4.2.3 Korrelation von HBsAg mit GammaGT im Serum bei Patienten (n=10) mit CAH. (SHBSAG by GGGT)

HBsAg	I	GammaGT		
		normal (unter 28U/L)	mäßig erhöht (28-100U/l)	stark erhöht (über 100U/l)
nein	I			
	I	0	3 (50%)	3 (50%)
	I			
ja	I	3 (75%)	1 (25%)	0
	I			
	I			

4.2.4 Korrelation von HBsAg mit Gesamt-Bilirubin im Serum bei Patienten (n=19) mit CAH. (SHBSAG by BILIGES)

HBsAg	I	Gesamt-Bilirubin		
		normal (bis 1.0mg%)	mäßig erhöht (1.1-3.0mg%)	stark erhöht (über 3.0mg%)
nein	I	7 (63.6%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)
	I			
ja	I	7 (87.5%)	1 (12.5%)	0
	I			

4.2.5 Korrelation von HBsAg mit AP im Serum bei Patienten (n=21) mit CAH. (SHBSAG by APERH)

HBsAg	I	AP (Alkalische Phosphatase)	
		normal (bis 200U/l)	erhöht (über 200U/l)
nein	I	9 (69.2%)	4 (30.8%)
	I		
ja	I	8 (100%)	0
	I		

Aus diesen Tabellen wird die Tendenz erkennbar, daß negatives HBsAg im Serum eher korreliert mit erhöhten (pathologisch veränderten) Laborwerten. Umgekehrt waren bei positivem HBsAg die Laborwerte eher normal. Diese Tendenz wird am deutlichsten bei der Korrelation von HBsAg im Serum mit GammaGT (4.2.3).

4.3 Korrelation von HBsAg im Serum mit der Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit (BSG). (SHBSAG by BSG1ST, BSG2ST)
Es wurde erkennbar, daß bei negativem HBsAg die Blutsenkung deutlicher erhöht war. Bei positivem HBsAg war die Senkung eher normal.

4.4 Korrelation von HBsAg mit Gamma-Globulinen im Serum bei Patienten (n=20) mit CAH. (SHBSAG by GGGL)

HBsAg	I	Gamma-Globuline		
		erniedrigt (unter 9%)	normal (9-20%)	erhöht (über 20%)
nein	I	2 (16.7%)	3 (25%)	7 (58.3%)
ja	I	4 (50%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)

In den HBsAg-negativen Fällen waren die Gamma-Globuline im Serum deutlicher erhöht, während in den HBsAg-positiven Fällen eher eine Erniedrigung der Gamma-Globuline im Vordergrund stand.

4.5 Korrelation von HBsAg mit IGG im Serum bei Patienten (n=10) mit CAH. (SHBSAG by GIGG)

HBsAg	I	IGG	
		normal (bis 1800mg%)	erhöht (über 1800mg%)
nein	I	1 (16.7%)	5 (83.3%)
ja	I	3 (75%)	1 (25%)

Bei negativem HBsAg fand sich in mehr Fällen eine pathologische Erhöhung des IGG im Serum als bei positivem HBsAg.

4.6 Korrelation von HBsAg mit Lebermembran Antigen (LMA) im Serum bei Patienten (n=8) mit CAH.

HBsAg	I	LMA	
		nein	ja
nein	I	4 (67%)	2 (33%)
ja	I	2 (100%)	0

Es waren also 2 Fälle HBsAg-negativ und positiv für LMA. Dies spricht für eine Autoimmunform der CAH.
(vgl. JENSEN u.a. 38, BERG 53, HESS, ARNOLD, HOPF 64)

4.7 Es wurde HBsAg im Serum in Beziehung gesetzt zu folgenden ausgewählten histologischen Markern für eine entzündliche Reaktion der Leber:

Verbreiterung der Portalfelder (HISTP2)

Piece-meal Nekrosen (Mottenfraßnekrosen) (HISTP6)

Infiltrate der Portalfelder (HISTP8)

Lymphozyten in Portalfeldern (HISTP10)

Plasmazellen in Portalfeldern (HISTP16)

Hierbei wurde die Tendenz deutlich, daß die entzündliche Reaktion der Leber, repräsentiert durch obige Marker, stärker ausgeprägt war in den Fällen mit negativem HBsAg im Serum.

(vgl. BIANCHI, GUDAT 1, 9)

Es soll für diese Korrelationen lediglich ein Beispiel angeführt werden:

4.7.1 Korrelation von HBsAg im Serum mit Lymphozyten in Portalfeldern in histologischen Leberpräparaten bei Patienten (n=21) mit CAH. (SHBSAG by HISTP10)

HBsAg	I	Lymphozyten in Portalfeldern			
		mäßig	mittelgradig	ausgeprägt	
nein	I	1 (7.7%)	9 (69.2%)	3 (23.1%)	Fälle
	I				
ja	I	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)	Fälle
	I				

4.8 Korrelation von HBsAg im Serum mit Nachweis von Milchglashepatozyten in histologischen Leberpräparaten bei Patienten (n=21) mit CAH (SHBSAG by HISTL17)

HBsAg	I	Milchglashepatozyten		
		nein	ja	
nein	I	13 (100%)	0	Fälle
	I			
ja	I	3 (37.5%)	5 (62.5%)	Fälle
	I			

Bei den 13 HBsAg-negativen Fällen waren also keine Milchglashepatozyten erkennbar.

Bei den 8 HBsAg-positiven Fällen konnten in 3 Fällen histologisch keine Milchglashepatozyten nachgewiesen werden, in 5 Fällen waren histologisch Milchglashepatozyten erkennbar.

Für die histologische Aussage bedeutet das, daß immer wenn im Präparat Milchglashepatozyten zu erkennen waren, der Nachweis von HBsAg im Serum positiv war.

4.9 Korrelation von HBsAg im Serum mit Orcein-positiven Zellen in Orcein-gefärbten histologischen Präparaten der Leber bei Patienten (n=8) mit CAH. (SHBSAG by HISTL18)

HBsAg	Orcein-positive Zellen	
	nein	ja
nein	4 (100%)	0
ja	2 (50%)	2 (50%)

Durch die Orceinfärbung kann HBsAg im Lebergewebe in paraffineingebetteten Schnitten nachgewiesen werden. (vgl. CAMILLERI 7, SUMITHRAN 13)

Von den 6 Orcein-negativen Präparaten war bei 4 der Nachweis von HBsAg im Serum negativ, bei 2 positiv, d.h. 2 Präparate waren falsch Orcein-negativ.

Bei beiden Orcein-positiven Präparaten war auch der Nachweis von HBsAg im Serum positiv, d.h. morphologischer Nachweis von Orcein-positiven Zellen bei der Orcein-Färbung war ein zuverlässiger Nachweis für HBsAg.

In den Kreuztabellen 4.10 - 4.13 soll der Frage nachgegangen werden, ob man an Hand von pathologischen Veränderungen der Enzyme GOT, GPT und GammaGT, sowie der Gamma-Globuline Aussagen machen kann über morphologische Veränderungen in der Leber. Zu diesem Zweck wurden die an Hand der Fragebögen quantifizierten histologischen Befunde in Beziehung gesetzt zu den obigen Serumwerten. Diese wurden wieder in Gruppen eingeteilt. Zur statistischen Auswertung wurde die Prozedur CROSSTABS herangezogen.

Es wurden also korreliert:

Die histologischen Merkmale des Lebergewebes		mit den Laborwerten
1) Läppchenaufbau (erhalten - teilweise erhalten - zerstört)	I I I I	1) GOT (normal -mäßig erhöht - stark erhöht)
2) Ausdehnung der Portalfelder (normal - verbreitert)	I I	2) GPT (s.o.)
3) Piece-meal Nekrosen (nein - mäßig - mittelgradig - ausgeprägt)	I I I I	3) GammaGT (s.o.)
4) Portale Infiltrate, allgemein (s.o.)	I I I	4) Gamma-Globuline (normal - erhöht)
5) Fibroblasten in Portalfeldern (s.o.)	I I I	
6) Aktivierung der Kupffer'schen Sternzellen (s.o.)	I I I I	
7) Granulozyten in Sinusoiden (s.o.)	I I	

Dazu waren 28 Kreuztabellen notwendig.

Die Aussagen der Kreuztabellen bezüglich obiger Fragestellung sollen im Folgenden dargestellt werden.

4.10 Korrelation von GUT-Serumwerten zum Zeitpunkt der Punktion mit morphologischen Merkmalen in histologischen Leberpräparaten bei Patienten (n=21) mit CAH.

4.10.1 In 3 Fällen war der GUT-Wert im Serum im Normbereich (unter 20 U/l).

Für diese 3 Fälle bot sich folgendes histologisches Bild:

Läppchenaufbau erhalten	nein: 0
(HIST 3)	ja: 1 (33%)
	teilweise erhalten: 2 (67%)

Verbreiterung der Portalfelder	nein: 0
(HISTP2)	mäßig: 1 (33%)
	mittelgradig: 1 (33%)
	ausgeprägt: 1 (33%)

Piece-meal Nekrosen	nein: 0
(HISTP6)	mäßig: 3 (100%)
	mittelgradig: 0
	ausgeprägt: 0

Portale Infiltrate	nein: 0
(HISTP8)	mäßig: 0
	mittelgradig: 3 (100%)
	ausgeprägt: 0

Fibroblasten in Portalfeldern	nein: 0
(HISTP13)	mäßig: 2 (67%)
	mittelgradig: 1 (33%)
	ausgeprägt: 0

Aktivierung der Kupfferzellen	nein: 0
(HISTKU1)	mäßig: 1 (33%)
	mittelgradig: 2 (67%)
	ausgeprägt: 0

Granulozyten in Sinusoiden	nein: 1 (33%)
(HISTS15)	mäßig: 1 (33%)
	mittelgradig: 1 (33%)
	ausgeprägt: 0

4.10.2 In 17 Fällen war der GUT-Wert im Serum mäßig erhöht
(zwischen 20 und 100 U/l).

Für diese 17 Fälle bot sich folgendes histologisches Bild:

Läppchenaufbau erhalten
(HIST3)

nein: 1 (6%)
ja: 2 (12%)
teilweise erhalten: 14 (82%)

Verbreiterung der Portalfelder
(HISTP2)

nein: 0
mäßig: 4 (23%)
mittelgradig: 9 (53%)
ausgeprägt: 4 (23%)

Piece-meal Nekrosen
(HISTP6)

nein: 0
mäßig: 8 (47%)
mittelgradig: 4 (23%)
ausgeprägt: 5 (30%)

Portale Infiltrate
(HISTP8)

nein: 0
mäßig: 4 (23%)
mittelgradig: 6 (35%)
ausgeprägt: 7 (41%)

Fibroblasten in Portalfelder
(HISTP13)

nein: 0
mäßig: 11 (65%)
mittelgradig: 6 (35%)
ausgeprägt: 0

Aktivierung der Kupfferzellen
(HISTKU1)

nein: 0
mäßig: 5 (30%)
mittelgradig: 8 (47%)
ausgeprägt: 4 (23%)

Granulozyten in Sinusoiden
(HISTSI5)

nein: 10 (59%)
mäßig: 7 (41%)
mittelgradig: 0
ausgeprägt: 0

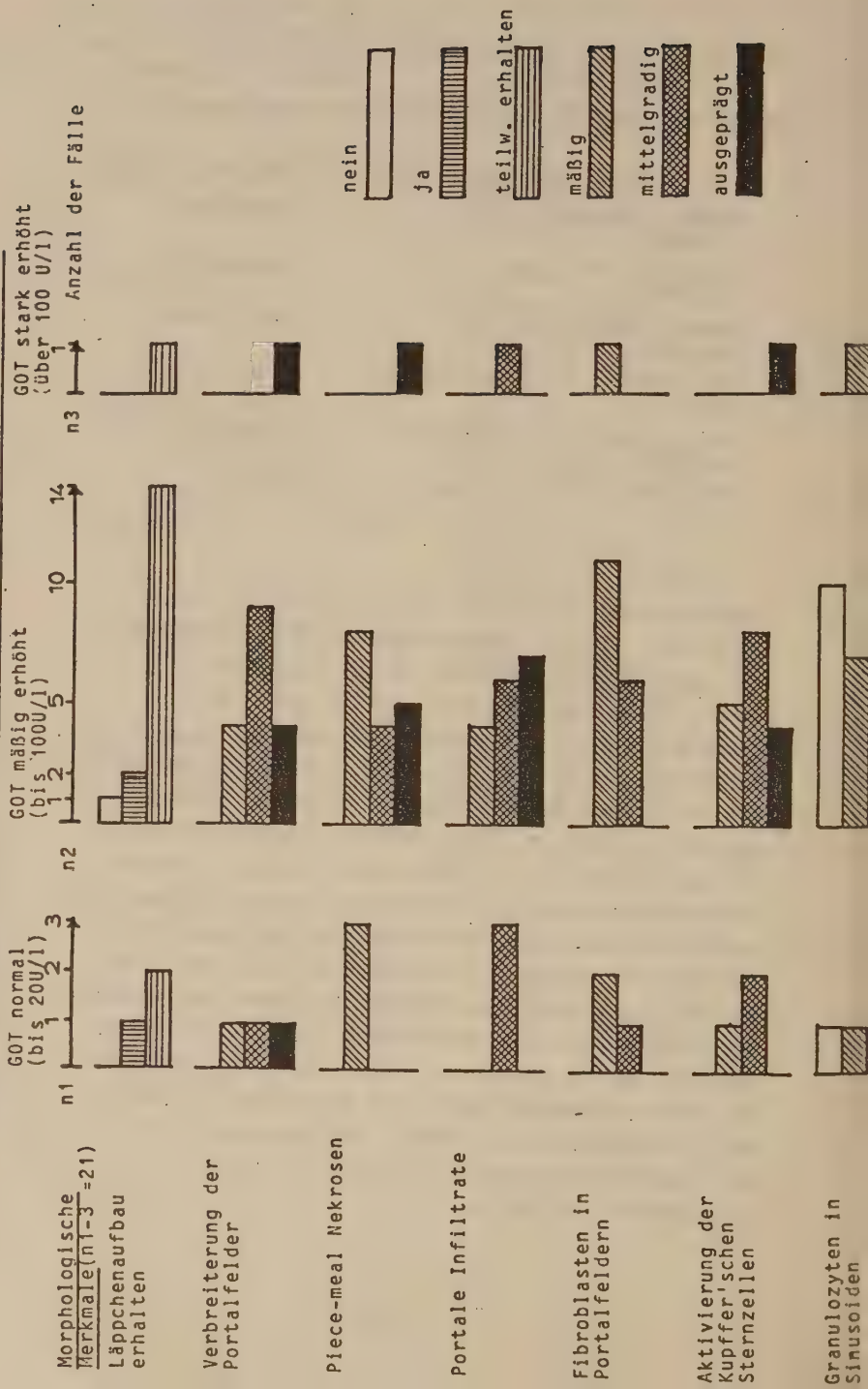
4.10.3 In 1 Fall war der GOT-Wert im Serum stark erhöht (255U/l).

Für diesen Fall bot sich folgendes histologisches Bild:

Läppchenaufbau erhalten (HIST3)	teilweise erhalten
Portalfelder verbreitert (HISTP2)	ausgeprägt
Piece-meal Nekrosen (HISTP6)	ausgeprägt
Portale Infiltrate (HISTP8)	mittelgradig
Fibroblasten in Portalfeldern (HISTP13)	mäßig
Aktivierung der Kupfferzellen (HISTKU1)	ausgeprägt
Granulozyten in Sinusoiden (HISTS15)	mäßig

Wie man sieht, finden sich folgende 4 Marker in dem einen Fall mit stark erhöhter GOT (4.10.3) ausgeprägt bzw. mittelgradig vorhanden: Verbreiterung der Portalfelder, Piece-meal Nekrosen, Portale Infiltrate, Aktivierung der Kupfferzellen. Betrachtet man dieselben Marker bei den 3 Fällen mit normaler GOT (4.10.1), so finden sie sich nur mäßig bzw. mittelgradig vorhanden. Für die 17 Fälle mit mäßig erhöhter Serum-GOT ergab sich ein gemischtes Bild. Es finden sich Fälle mit mäßigem, mittelgradigem und ausgeprägtem Vorkommen der obigen Marker. Bei dem Marker Piece-meal Nekrosen überwiegt das mäßige Vorkommen, während bei den Markern Verbreiterung der Portalfelder, Portale Infiltrate und Aktivierung der Kupfferzellen das mittelgradige Vorkommen überwiegt. Besonders an den Eckpunkten, d.h. Fälle mit normaler und mit stark erhöhter GOT wird hier die Tendenz deutlich, daß eine pathologische Erhöhung der Serum-GOT einhergeht mit zunehmenden histopathologischen Veränderungen im Leberpunktat. (s.Tab.12)

Tab.12: Korrelation von GOT Serumwerten bestimmt zum Zeitpunkt der Punktion mit morphologischen Merkmalen in Leberbiopsien bei Patienten (n 21) mit CAH



4.11 Beziehungen zum GPT-Serumwert

4.11.1 IN 2 Fällen war der GPT-Wert im Serum im Normbereich (unter 25 U/l).

Für diese 2 Fälle bot sich folgendes Histologisches Bild:

Läppchenaufbau erhalten (HIST3)	teilweise erhalten: 2 (100%)
------------------------------------	------------------------------

Verbreiterung der Portalfelder (HISTP2)	mittelgradig: 1 (50%) ausgeprägt: 1 (50%)
--	--

Piece-meal Nekrosen (HISTP6)	mäßig: 2 (100%)
---------------------------------	-----------------

Portale Infiltrate (HISTP8)	mittelgradig: 2 (100%)
--------------------------------	------------------------

Fibroblasten in Portalfelder (HISTP13)	mäßig: 2 (100%)
---	-----------------

Aktivierung der Kupfferzellen (HISTKU1)	mäßig: 1 (50%) mittelgradig: 1 (50%)
--	---

Granulozyten in Sinusoiden (HISTS15)	mäßig: 1 (50%) mittelgradig: 1 (50%)
---	---

4.11.2 In 10 Fällen war der GPT-Wert im Serum mäßig erhöht (zwischen 25 und 100 U/l).

Für diese 10 Fälle bot sich folgendes histologisches Bild:

Läppchenaufbau erhalten (HIST3)	nein: 1 (10%) ja: 2 (20%) teilweise erhalten: 7 (70%)
------------------------------------	---

Verbreiterung der Portalfelder (HISTP2)	mäßig: 3 (30%) mittelgradig: 6 (60%) ausgeprägt: 1 (10%)
--	--

Piece-meal Nekrosen (HISTP6)	mäßig: 6 (60%) mittelgradig: 2 (20%) ausgeprägt: 2 (20%)
Portale Infiltrate (HISTP8)	mäßig: 3 (30%) mittelgradig: 3 (30%) ausgeprägt: 4 (40%)
Fibroblasten in Portalfelder (HISTP13)	mäßig: 6 (60%) mittelgradig: 4 (40%)
Aktivierung der Kupfferzellen (HISTKU1)	mäßig: 4 (40%) mittelgradig: 4 (40%) ausgeprägt: 2 (20%)
Granulozyten in Sinusoiden (HISTS15)	nein: 9 (90%) mäßig: 1 (10%)

4.11.3 In 9 Fällen war der GPT-Wert im Serum stark erhöht
(über 100 U/l).

Für diese 9 Fälle bot sich folgendes histologisches Bild:	
Läppchenaufbau erhalten (HIST3)	ja: 1 (11%) teilweise erhalten: 8 (89%)
Verbreiterung der Portalfelder (HISTP2)	mäßig: 2 (22%) mittelgradig: 3 (33%) ausgeprägt: 4 (44%)
Piece-meal Nekrosen (HISTP6)	mäßig: 3 (33%) mittelgradig: 2 (22%) ausgeprägt: 4 (44%)
Portale Infiltrate (HISTP8)	mäßig: 1 (11%) mittelgradig: 5 (55%) ausgeprägt: 3 (33%)
Fibroblasten in Portalfelder (HISTP13)	mäßig: 6 (67%) mittelgradig: 3 (33%)

Aktivierung der Kupfferzellen (HISTKU1)	mäßig: 1 (11%) mittelgradig: 5 (55%) ausgeprägt: 3 (33%)
Granulozyten in Sinusoiden (HISTSIS)	nein: 2 (22%) mäßig: 7 (78%)

Es sollen wieder folgende morphologische Marker betrachtet werden: Verbreiterung der Portalfelder, Piece-meal Nekrosen, Portale Infiltrate, Aktivierung der Kupfferzellen.

Für den Marker Verbreiterung der Portalfelder zeigte sich bei "GPT stark erhöht" ein leichtes Überwiegen der "ausgeprägt" verbreiterten Fälle, welches in den anderen Fällen nicht zu beobachten war.

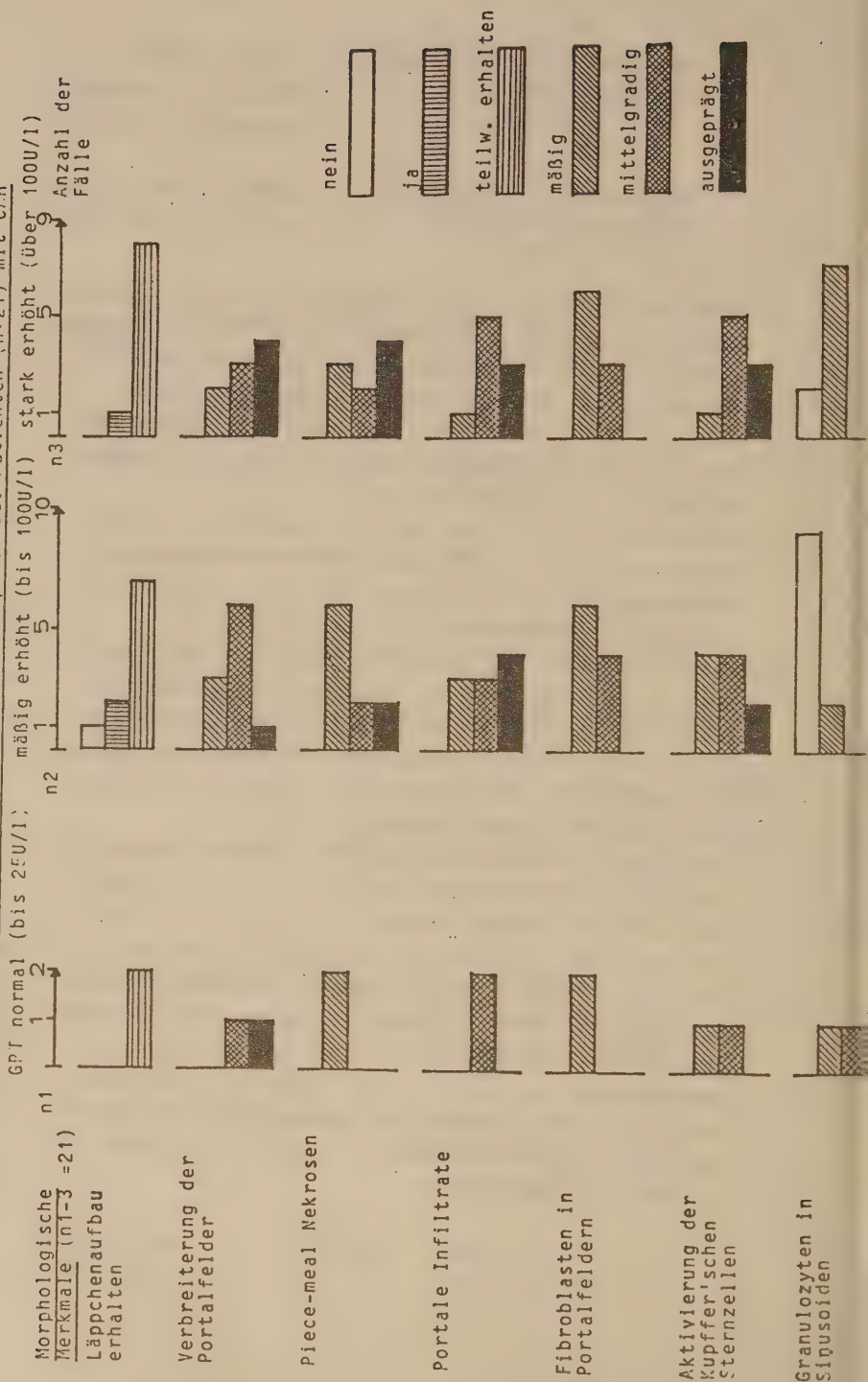
Piece-meal Nekrosen waren bei "GPT normal" nur "mäßig" vorhanden, auch bei "GPT mäßig erhöht" überwogen die "mäßig"vorhandenen, während bei "GPT stark erhöht" die "ausgeprägt" vorhandenen Fälle leicht überwogen.

Bei den Portalen Infiltraten überwogen bei "GPT normal" und bei "GPT stark erhöht" die "mittelgradig"vorhandenen Fälle, während bei "GPT mäßig erhöht" alle Ausprägungen etwa gleich vertreten waren, mit einem leichten Überwiegen der "ausgeprägt" vorhandenen Fälle. Hieraus läßt sich keine bestimmte Tendenz erkennen.

Die Aktivierung der Kupfferzellen war bei "GPT normal" nur "mäßig" bis "mittelgradig". Bei "GPT mäßig erhöht" kam ein kleiner Anteil "ausgeprägter" Fälle hinzu, der sich bei "GPT stark erhöht" noch etwas vergrößerte. (s.Tab.13)

Für die GOT im Serum war die Tendenz festgestellt worden, daß eine pathologische Erhöhung des Serum-Enzyms einhergeht mit zunehmenden histopathologischen Veränderungen im Leberpunktat. Wie man sehen kann, läßt sich diese Tendenz auch für die GPT im Serum feststellen, wenn auch die Tendenz für dieses Enzym weniger deutlich ausgeprägt erscheint. (s.Tab. 13)

Tab. 13: Korrelation von GPT Serumwerten bestimmt zum Zeitpunkt der Punktion mit morphologischen Merkmalen in Leberbiopsien bei Patienten (n=21) mit GPH



4.12 Korrelation von Gamma-GT Serum werten zum Zeitpunkt der
 . Punktion mit morphologischen Merkmalen in histologischen
 Leberpräparaten bei Patienten (n=10) mit CAH.
 Die Bestimmung des Gamma-GT wertes war durchgeführt worden
 in 10 Fällen.

4.12.1 In 3 Fällen war der Gamma-GT Wert im Serum im Norm-
 bereich (bis 28 U/l).

Für diese 3 Fälle bot sich folgendes histologisches Bild:
 Läppchenaufbau erhalten teilweise erhalten: 3 (100%)
 (HIST3)

Verbreiterung der Portalfelder	mittelgradig: 1 (33%)
(HISTP2)	ausgeprägt: 2 (67%)

Piece-meal Nekrosen	mittelgradig: 1 (33%)
(HISTP6)	ausgeprägt: 2 (67%)

Portale Infiltrate	mittelgradig: 1 (33%)
(HISTP8)	ausgeprägt: 2 (67%)

Fibroblasten in Portalfelder	mäßig: 3 (100%)
(HISTP13)	

Aktivierung der Kupfferzellen	mittelgradig: 2 (67%)
(HISTKU1)	ausgeprägt: 1 (33%)

Granulozyten in Sinusoiden	nein: 1 (33%)
(HISTS15)	mäßig: 2 (67%)

4.12.2 In 4 Fällen war der Gamma-GT Wert im Serum mäßig
 erhöht (29 bis 100 U/l).

Es bot sich folgendes histologisches Bild:

Läppchenaufbau erhalten	nein: 1 (25%)
(HIST3)	teilweise erhalten: 3 (75%)

Verbreiterung der Portalfelder	mäßig: 2 (50%)
(HISTP2)	mittelgradig: 2 (50%)

Piece-meal Nekrosen (HISTP6)	mäßig: 3 (75%) mittelgradig: 1 (25%)
Portale Infiltrate (HISTP8)	mäßig: 2 (50%) mittelgradig: 1 (25%) ausgeprägt: 1 (25%)
Fibroblasten in Portalfelder (HISTP13)	mäßig: 3 (75%) mittelgradig: 1 (25%)
Aktivierung der Kupfferzellen (HISTKU1)	mäßig: 2 (50%) mittelgradig: 1 (25%) ausgeprägt: 1 (25%)
Granulozyten in Sinusoiden (HISTS15)	nein: 1 (25%) mäßig: 3 (75%)

4.12.3 In 3 Fällen war die Gamma-GT im Serum stark erhöht
(über 100 U/l).

Es bot sich folgendes histologisches Bild:

Läppchenaufbau erhalten (HIST3)	teilweise erhalten: 3 (100%)
------------------------------------	------------------------------

Verbreiterung der Portalfelder (HISTP2)	mittelgradig: 2 (67%) ausgeprägt: 1 (33%)
--	--

Piece-meal Nekrosen (HISTP6)	ausgeprägt: 3 (100%)
---------------------------------	----------------------

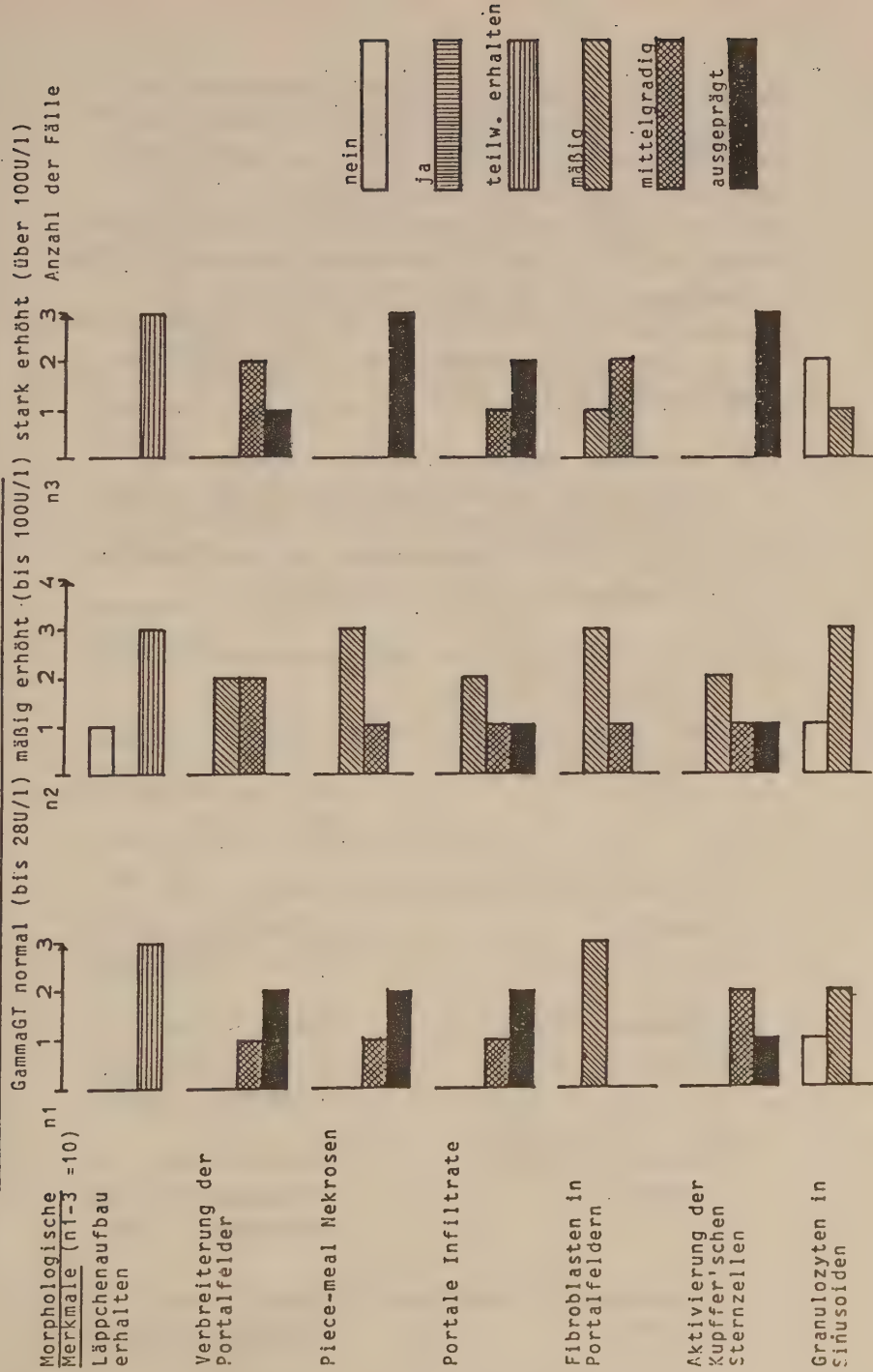
Portale Infiltrate (HISTP8)	mittelgradig: 1 (33%) ausgeprägt: 2 (67%)
--------------------------------	--

Fibroblasten in Portalfelder (HISTP13)	mäßig: 1 (33%) mittelgradig: 2 (67%)
---	---

Aktivierung der Kupfferzellen (HISTKU1)	ausgeprägt: 2 (67%)
--	---------------------

Granulozyten in Sinusoiden (HISTS15)	nein: 2 (67%) mäßig: 1 (33%)
---	---------------------------------

Tab. 14: Korrelation von GammaGT Serumwerten bestimmt zum Zeitpunkt der Punktion mit morphologischen Merkmalen bei Patienten (n=10) mit CAH



Wie man sieht, treten morphologische Veränderungen mit "ausgeprägten" Vorkommen Überwiegend auf sowohl in den Fällen mit normaler Gamma-GT (4.12.1), als auch in den Fällen mit stark erhöhter Gamma-GT (4.12.3). Für die Fälle mit mäßig erhöhter Gamma-GT (4.12.2) überwiegen die "mäßig" bzw. "mittelgradig" ausgeprägten histopathologischen Veränderungen. Für die Gamma-GT läßt sich also keine Beziehung deutlich machen zwischen der Höhe des Serum-Enzymes und der quantitativen Ausprägung der histopathologischen Veränderungen. (s. Tab. 14)

4.13 Korrelation von Gamma-Globulin-Serumwerten zum Zeitpunkt der Punktion mit morphologischen Merkmalen in histologischen Leberpräparaten bei Patienten (n=20) mit CAH. Die Bestimmung der Gamma-Globuline war durchgeführt worden in 20 Fällen.

4.13.1 In 10 Fällen war der Gamma-Globulin Wert im Normbereich (9 bis 20%).

Für diese 10 Fälle bot sich folgendes histologisches Bild:

Läppchenaufbau erhalten	ja: 3 (30%)
(HIST3)	teilweise erhalten: 6 (60%)
	nein: 1 (10%)

Verbreiterung der Portalfelder	mäßig: 5 (50%)
(HISTP2)	mittelgradig: 3 (30%)
	ausgeprägt: 2 (20%)

Piece-meal Nekrosen	mäßig: 7 (70%)
(HISTP6)	mittelgradig: 2 (20%)
	ausgeprägt: 1 (10%)

Portale Infiltrate	mäßig: 4 (40%)
(HISTP8)	mittelgradig: 5 (50%)
	ausgeprägt: 1 (10%)

Fibroblasten in Portalfelder	mäßig: 7 (70%)
(HISTP13)	mittelgradig: 3 (30%)

Aktivierung der Kupfferzellen (HISTKU1)	mäßig: 5 (50%) mittelgradig: 5 (50%)
--	---

Granulozyten in Sinusoiden (HISTS15)	nein: 1 (60%) mäßig: 4 (40%)
---	---------------------------------

4.13.2 In 10 Fällen war der Gamma-Globulin Wert erhöht
(über 20%).

Für diese 10 Fälle bot sich folgendes histologisches Bild:

Läppchenaufbau erhalten (HIST3)	teilweise erhalten: 10 (100%)
------------------------------------	-------------------------------

Verbreiterung der Portalfelder (HISTP2)	mittelgradig: 6 (60%) ausgeprägt: 4 (40%)
--	--

Piece-meal Nekrosen (HISTP6)	mäßig: 4 (40%) mittelgradig: 1 (10%) ausgeprägt: 5 (50%)
---------------------------------	--

Portale Infiltrate (HISTP8)	mittelgradig: 5 (50%) ausgeprägt: 5 (50%)
--------------------------------	--

Fibroblasten in Portalfelder (HISTP13)	mäßig: 7 (70%) mittelgradig: 3 (30%)
---	---

Aktivierung der Kupfferzellen (HISTKU1)	mäßig: 1 (10%) mittelgradig: 5 (50%) ausgeprägt: 4 (40%)
--	--

Granulozyten in Sinusoiden (HISTS15)	nein: 5 (50%) mäßig: 4 (40%) mittelgradig: 1 (10%)
---	--

Es sollen wieder folgende 4 histologischen Marker betrachtet werden: Verbreiterung der Portalfelder, Piece-meal Nekrosen, Portale Infiltrate, Aktivierung der Kupfferzellen.

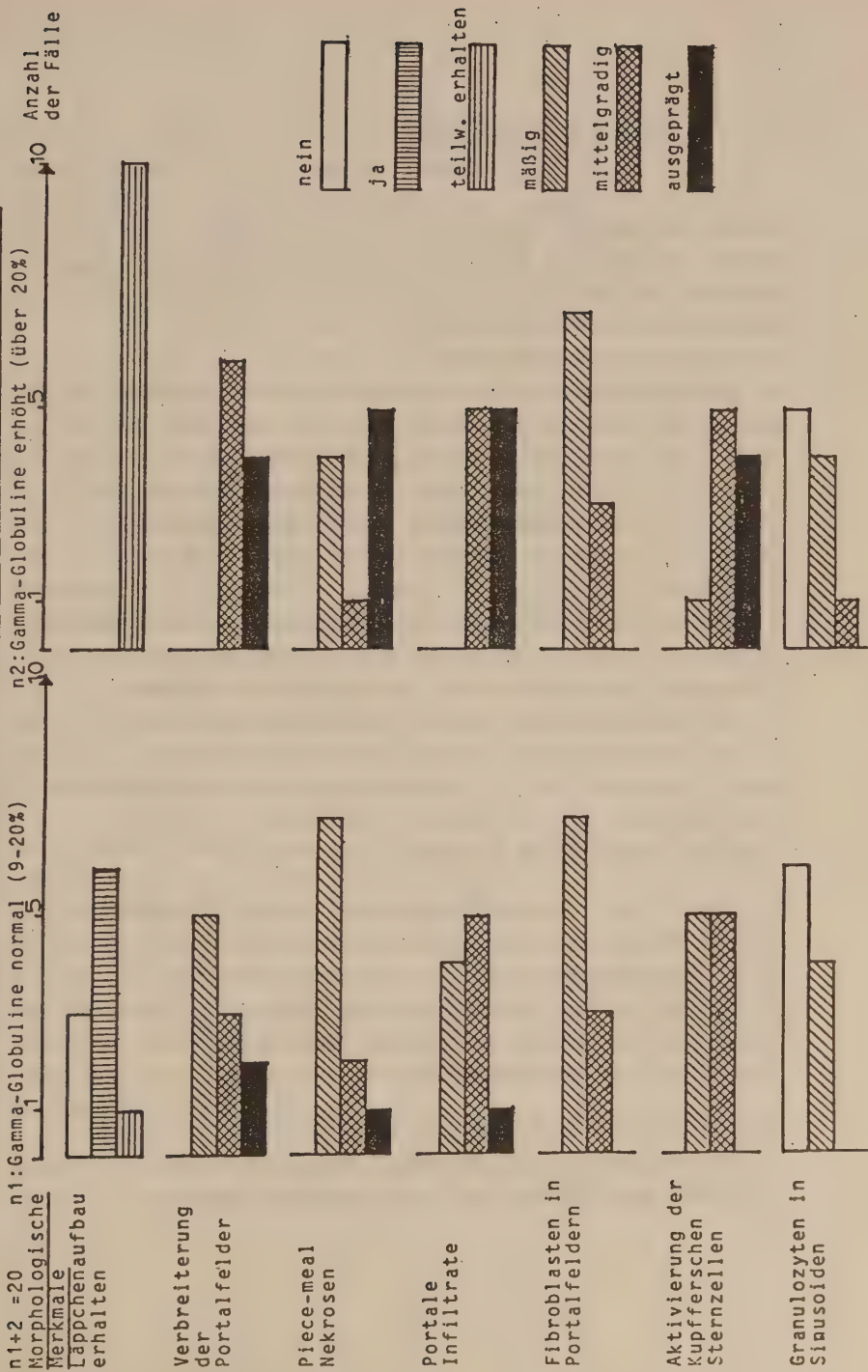
Bei der Verbreiterung der Portalfelder zeigte sich bei "Gamma-Globuline normal" ein Überwiegen der "mäßig" verbreiterten Fälle, während bei "Gamma-Globuline erhöht" nur "mittelgradig" bzw. "ausgeprägt" verbreiterte Portalfelder vorkamen.

Bei den Piece-meal Nekrosen zeigte sich bei "Gamma-Globuline normal" ebenfalls ein Überwiegen der "mäßig" vorkommenden Fälle, bei "Gamma-Globuline erhöht" waren alle Grade der Piece-meal Nekrosen vertreten, mit einem leichten Überwiegen der "ausgeprägt" vorkommenden. Portale Infiltrate waren bei "Gamma-Globuline normal" überwiegend "mäßig" und "mittelgradig" vertreten, während bei "Gamma-Globuline erhöht" je zur Hälfte "mittelgradig" und "ausgeprägte" portale Infiltrate in den Präparaten vorkamen.

Ähnlich war das Bild bei der Aktivierung der Kupfferzellen. Hier waren bei "Gamma-Globuline normal" nur "mäßig" und "mittelgradig" aktivierte Fälle vertreten, während bei "Gamma-Globuline erhöht" in 90% der Fälle die Kupffer'schen Sternzellen "mittelgradig" bzw. "ausgeprägt" aktiviert waren.

Bei der Beziehung der Gamma-Globuline im Serum zu dem morphologischen Bild im Leberpräparat kann man wieder, ähnlich wie bei der GOT im Serum, deutlich die Tendenz erkennen, daß eine pathologische Erhöhung der Gamma-Globuline im Serum einhergeht mit zunehmenden histopathologischen Veränderungen in der Leber. (s.Tab. 15)

Tab.15: Korrelation von Gamma-Globulin Serumwerten bestimmt zum Zeitpunkt der Punktion mit morphologischen Merkmalen in Leberbiopsien bei Patienten (n=20) mit CAH



DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden 115 klinische, 98 histologische und 65 immunhistologische Daten pro Fall ermittelt und mit Hilfe von 3 standardisierten Fragebogen durch elektronische Datenverarbeitung ausgewertet. Es wurden 21 Fälle untersucht.

In der Arbeit wurde ein Verfahren erprobt, mit dem die Möglichkeit eröffnet wurde, Informationen über Leberkrankheiten aus den Bereichen Klinik, Labordiagnostik, Laparaskopie, Immunologie, Autoimmununtersuchungen, Histologie und Immunfluoreszenz statistisch auszuwerten und für ausgewählte Fragestellungen miteinander zu korrelieren.

In den Kreuztabellen wurden Korrelationen von 2 Parametern berechnet, ausgedruckt und alle notwendigen Prozentangaben automatisch mitgeliefert. Die meisten der verwendeten Statistikprozeduren (s. Ergebnisteil, Allgemeines) sind bei der relativ geringen Anzahl von Fällen von wenig Wert. Sie wurden dennoch für alle Variablen durchgerechnet. Sie können bei einer späteren, umfangreicheren Arbeit an Hand des nun stehenden Programms verwendet werden.

Die Studie ist retrospektiv. Es waren nur die klinischen Untersuchungen von Interesse, die zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme durchgeführt worden waren. Diese Untersuchungen sind abgeschlossen und nicht mehr wiederholbar, d.h. das vorhandene klinische Material kann nicht mehr ergänzt werden.

Anders ist die Situation bei Histologie und Immunfluoreszenz. Hier sind die Leberstanzzylinder sowie die fixierten Schnitte noch nach Jahren einsehbar,

wenn sie zu erneuten Fragestellungen herangezogen werden müssen, d.h. notwendige Untersuchungen können hier beliebig durchgeführt und wiederholt werden. Auch die Immunfluoreszenztechnik an Hand von paraffinfixierten Schnitten jederzeit durch erneute Aufarbeitung der Leberstanzzyylinder neu durchgeführt werden.

Zum Zeitaufwand ist zu sagen, daß das Ausfüllen der Fragebögen äußerst zeitintensiv war. Im Histologie-Teil dauerte das Ausfüllen eines Fragebogens, das ja an Hand des unter dem Mikroskop liegenden Präparates erfolgen mußte, ein bis zwei Stunden.

Auch im klinischen Teil war ein großer Zeitaufwand notwendig für das Heraussuchen und Durchforschen der Krankenakten nach sämtlichen klinischen Parametern. Hier sind Verbesserungsmöglichkeiten denkbar durch prospektive Anlage von Folgestudien, ebenso dadurch, daß die Fragebögen maschinenlesbar gestaltet werden. Dadurch wird es möglich, einen Teil der Arbeit zu delegieren und dadurch Raum zu schaffen, eine größere Anzahl von Fällen zu studieren.

Im klinischen Teil der Untersuchungen war auffällig, daß nur bei 3 von 18 Patienten die Leber um mehr als 3cm unter dem Rippenbogen vergrößert war.

Hierzu ist zu sagen, daß die klinischen Untersucher nur das relativ ungenaue Maß der Lebervergrößerung unter dem Rippenbogen untersucht hatten und nicht die wesentlich aussagekräftigere Gesamtbreite der Leberdämpfung in der Medioclavicularlinie perkutiert hatten. (s.Erg. 1.3)

Die GPT fand sich bei 9 Patienten auf Werte über 100 U/l erhöht, während das für die GOT nur bei 1 Patient der

Fall war (Erg. 1.4, 1.5). Dies spricht für eine Leberschädigung ohne Dekompensation (OVERZIER 67 S.150).

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE (16) stellt die Erhöhung von IgG im Serum bei der CAH ausgeprägter dar als die Erhöhung von IgA und IgM. Dies deckt sich mit den vorliegenden Ergebnissen: IgG im Serum in 40% der Fälle erhöht, IgM in 20% erhöht, IgA in allen Fällen im Normbereich (Erg. 1.12)

Wie bereits erwähnt, erfolgte die Auswahl der Fälle nach morphologischen Gesichtspunkten für die CAH. Serologische und immunologische Kriterien wurden bei der Auswahl nicht berücksichtigt.

Nach ZOLLINGER (65, S.452) sind die histologischen Entzündungsformen bei Hepatitis A, B und Non-A/Non-B identisch. Bei Leberpräparaten mit morphologisch identifizierter CAH kann es sich also, da die Hepatitis A nicht chronifiziert, um eine Hepatitis B oder eine Hepatitis Non-A/Non-B handeln.

Hierzu ist zu sagen, daß sich in der vorliegenden Arbeit 8 Fälle (38%) positiv zeigten für HBsAg, 13 Fälle (62%) negativ (s.Tab.3).

Anti-HBs zeigte sich in 13 untersuchten Fällen in 7 Fällen positiv (54%), in 6 Fällen negativ (46%).

Da das Auftreten von Anti-HBs im Serum ein Anzeichen für einen durchgemachten Kontakt mit HBsAg ist, haben von den untersuchten Patienten mindestens 54% Kontakt mit dem Hepatitis B Antigen gehabt.

Die Bedeutung des HBsAg als spezifischer Indikator für eine Infektion mit dem Hepatitis B Virus ist hinreichend belegt. Über das Auftreten und die Bedeutung des HBsAg bei der CAH schreiben BIANCHI,

GUDAT (1, 9), MEYER ZUM BÜSCHENFELDE u.a. (16, 59),
ARNOLD, HESS u.a. (60), ZOLLINGER u.a. (65).
NICOLAESCU u.a. (18) fanden bei Patienten mit CAH in
57% der Fälle das HBsAg positiv.

GERLICH u.a. (29) beschrieben HBsAg-Persistenz als
klaren diagnostischen Hinweis für einen chronischen
Verlauf. Sie untersuchten auch die prognostische
Bedeutung einer Änderung der HBsAg-Konzentration im
Verlauf einer Hepatitis.

HESS, ARNOLD, HOPF (64) untersuchten 37 Individuen mit
HBsAg-negativer chronischer Hepatitis und stellten die
Folgerung auf, daß wahrscheinlich Hepatitis A und B - Virus-
infektionen keine signifikante Rolle spielen bei der
Auslösung oder Aufrechterhaltung einer HBsAg-negativen
chronischen Hepatitis. Sie fanden, daß von 37 HBsAg-negativen
Individuen mit chronischer Hepatitis 11 positiv waren
für Lebermembran-Antikörper (LMA) und somit als auto-
immun klassifiziert werden konnten.

Zur Frage der Ätiologie der HBsAg-negativen CAH kann
von meiner Arbeit her gesagt werden, daß von 8 auf LMA
untersuchten Fällen 2 (25%) positiv waren für LMA und
HBsAg-negativ und somit als autoimmun klassifiziert werden
konnten (s.Erg. 4.6).

Zur Frage der Bedeutung des HBeAg bzw. des Anti-e im
Serum schreiben MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, ARNOLD,
HÜTTERUTH (3), daß Anti-e positive HBsAg-Träger leber-
gesund und nicht infektiös seien. Übereinstimmend mit
dieser Aussage fand sich in meiner Arbeit kein solcher
Fall. Es fand sich gegenüber 10 Anti-e negativen Fällen
1 Anti-e positiver. Dieser eine Anti-e positive Fall
war HBsAg-negativ.

MEYER ZUM BÜSCHENFELDE (16) fand bei HBsAg-positiven Fällen einen höheren Anteil an männlichen Patienten, bei HBsAg- negativen Fällen einen höheren Anteil an weiblichen Patienten. In meiner Studie bestätigte sich dieses Ergebnis (Erg. 4.1).

Bei einem Vergleich des Nachweises von HBsAg durch Immunfluoreszenzmikroskopie mit dem Nachweis des Virus-markers im Blutserum zeigte sich folgendes:

Bei immunfluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen erschien HBsAg in 12 Fällen negativ, in 8 Fällen positiv, in 1 Fall war die Präsenz von HBsAg im Präparat nicht beurteilbar.

Wenn man annimmt, daß in diesem einen Fall der Nachweis von HBsAg negativ war, entsprechen die Ergebnisse der Immunfluoreszenzmikroskopie genau den Ergebnissen der serologischen Bestimmung von HBsAg (s.Tab.3, Tab.9).

An Hand von Kreuztabellen wurden Zusammenhänge untersucht zwischen dem Auftreten von HBsAg im Serum und laborchemischen Untersuchungsergebnissen, die bei Lebererkrankungen zur Routine gehören (s.Erg. 4.2.1-4.2.5). Die Tendenz, die bei diesen Untersuchungen deutlich wurde, war ein stärkeres Ansteigen, also eine deutlichere pathologische Erhöhung der Werte im Blutserum bei negativem HBsAg. Dies stimmt überein mit der Aussage, die bei ZOLLINGER (65) zu finden ist, daß das Hepatitis B-Virus per se nicht zytopathogen ist, d.h. daß der zytopathogene Effekt nicht von dem Virus an sich ausgeht. Dieselbe Tendenz, d.h. daß bei negativem HBsAg im Serum eher stärker ausgeprägte laborchemische Veränderungen auftraten, zeigte sich auch bei der BSG, den Gamma-Globulinen und dem Immunglobulin G (s.Erg. 4.3-4.5).

Die bei der Durchsicht der Leberpräparate erhobenen morphologischen Befunde wurden an Hand eines Fragebogens klassifiziert und quantifiziert.

M.J.MIHATSCHE und H.U.ZOLLINGER (66) haben zum ersten Mal ein Verfahren der Datensammlung und -auswertung für histologische Punktate entwickelt, in ihrem Fall an der Niere. In der vorliegenden Arbeit sollte für die Leber versucht werden, morphologische Befunde statistisch auswertbar zu erfassen.

Das verwendete Verfahren ist zeitaufwendiger als das gewohnte Durchsehen der Präparate, wo nicht ein Fragebogen durchgegangen wird, sondern der Betrachter durch das Erkennen eines Eindrucks einen Befund erhebt, den er gewinnt, dadurch, daß er im Gedächtnis mit anderen bekannten Befunden vergleicht. Untersuchungsergebnisse sind aber nur dann exakt nachprüfbar und für jeden neuen Untersucher nachvollziehbar, wenn sie standardisiert und quantifiziert werden. Es wird ein Vergleich möglich mit morphologischen Untersuchungen an anderen Orten und von anderen Untersuchern sowie die statistische Auswertung.

Die statistische Relevanz der Aussagen kann man an Hand der geringen Anzahl der Fälle in Zweifel ziehen, wobei die Grenze der Fallzahl für eine statistisch relevante Aussage unscharf ist. Wichtig war mir die Genauigkeit und Nachprüfbarkeit der Ergebnisse.

Die Ergebnisse der Korrelationen der Laborwerte GOT, GPT, Gamma-GT und Gamma-Globuline mit 7 histologischen Merkmalen des Lebergewebes (s.Erg. 4.10-4.13) zeigten folgendes:

Durch das Ausmaß der pathologischen Erhöhung des GOT-Wertes läßt sich eine Aussage machen über den Grad der morphologischen Leberveränderung. Dieser veränderte sich in einer gleichsinnigen Beziehung zum GOT-Wert in den Merkmalen:

- 1) Ausdehnung der Portalfelder
- 2) Vorkommen und Ausprägung von Piece-meal Nekrosen
- 3) Ausprägung von Portalen Infiltraten
- 4) Aktivierung der Kupffer'schen Sternzellen.

Keine erkennbare Beziehung zum GOT-Wert ließ sich herstellen für die Merkmale:

- 1) Erhaltung des Läppchenaufbaus
- 2) Auftreten und Ausprägung von Fibroblasten in Portalfeldern
- 3) Auftreten und Ausprägung von Granulozyten in Sinusoiden (s.Tab. 12).

Für die GPT-Serumwerte ließ sich im Wesentlichen dieselbe Beziehung erkennen, wobei hier das Zusammengehen einer Erhöhung des Enzyms mit der Zunahme der histologischen Veränderung weniger deutlich erschien (s.Tab. 13).

Für die Serumwerte der Gamma-Globuline wurde ebenfalls eine gleichsinnige Beziehung deutlich zwischen dem Anteil der Eiweißfraktion im Serum und den histologischen Leberveränderungen (s.Tab. 15).

Für beide Laborwerte ließ sich, wie bei der GOT, diese Beziehung nicht in allen 7 untersuchten histologischen Merkmalen darstellen, sondern nur in den 4 oben angegebenen.

Lediglich bei der Gamma-GT war das Verhalten des Enzyms im Wesentlichen unabhängig von der Ausprägung der morphologischen Schädigung der Leber; es fanden sich ausgeprägte histologische Veränderungen der Leber sowohl bei normalen als auch bei stark erhöhten Gamma-GT Serumwerten (s.Tab. 14).

Für dieses Enzym zeigte sich also ein eher vermischtes Bild, welches das Erkennen einer Beziehung zwischen Enzym-Serumwerten und Morphologie nicht zuließ. In diesem Fall wird ein klinischer Untersucher nur schwer Rückschlüsse ziehen können vom Enzym auf den Zustand der Leber.

Anders bei den Beobachtungen an den Serumwerten von GOT, GPT und Gamma-Globulinen.

Hier wurden Beziehungen erkennbar und durch ein standardisiertes Verfahren exakt nachprüfbar zwischen Klinik und Morphologie, die es einem klinischen Untersucher ermöglichen, bei bekannter Diagnose der CAH Rückschlüsse zu ziehen von Untersuchungen im Blutserum auf den morphologischen Zustand des Lebergewebes.

Es ist denkbar, mit demselben Verfahren an Hand derselben Fragebögen Untersuchungen durchzuführen über andere Leberkrankheiten und so neue Möglichkeiten zu eröffnen für eine Verbindung von Klinik und Morphologie.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden von 21 Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis Merkmale aus Klinik, Morphologie und Immunfluoreszenz untersucht. Die Bereiche der Klinik waren Anamnese, Körperliche Untersuchung, Laparaskopie, Blutuntersuchungen, Immun- und Autoimmununtersuchungen. In der Morphologie wurden die Portalfelder, Leberläppchen, Kupffer-schen Sternzellen, Sinusoide, Fibrosemerkmale und Pigmente untersucht. Die Immunfluoreszenzfärbung wurde an paraffinfixierten Leberschnitten durchgeführt. Es wurde die Lokalisation der Merkmale im Präparat untersucht.

Die Daten wurden in Fragebögen übertragen und durch ein integriertes Computerprogramm für die Sozialwissenschaften ausgewertet. Es wurde von sämtlichen Merkmalen die Häufigkeit des Auftretens und gegebenenfalls die Ausprägung ermittelt.

Die virusassoziierten Phänomene zeigten im Blutserum folgende Häufigkeit: HBsAg fand sich in 8 Fällen positiv, in 13 Fällen negativ. Anti-HBs war untersucht worden in 13 Fällen, davon positiv: 7, negativ: 6. HBeAg war in 11 Fällen untersucht worden und war in allen Fällen negativ.

Bei der Korrelation des Auftretens von HBsAg mit Merkmalen aus Klinik und Morphologie wurde die Tendenz erkennbar, daß Fälle mit negativem HBsAg im Serum stärkere pathologische Veränderungen im klinischen und teilweise auch im morphologischen Bereich aufwiesen als Fälle mit positivem HBsAg. Bei der Korrelation von 4 für Lebererkrankungen wichtigen biochemischen Markern aus dem Blutserum mit 7 morphologischen Merkmalen zeigte sich folgendes:

Das Ausmaß der pathologischen Erhöhung der Blutserumwerte von GOT, GPT und Gamma-Globulinen läßt eine Beziehung erkennen zur Ausprägung der morphologischen Leberveränderungen

besonders erkennbar an den morphologischen Merkmalen:

1. Ausdehnung der Portalfelder
2. Ausprägung von Piece-meal Nekrosen
3. Ausprägung von portalen Infiltraten
4. Aktivierung der Kupffer'schen Sternzellen.

Bei GOT, GPT und Gamma-Globulinen standen also höhere Blutserumwerte in Beziehung zu stärker ausgeprägten morphologischen Leberveränderungen.

Die Werte der Gamma-GT zeigten hingegen keine erkennbare Beziehung zur Morphologie der Leber.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BIANCHI, L., F.GUDAT:
Core- und Hüllantigen des Dane-Partikels im Lebergewebe - Beziehungen zu den Verlaufsformen der Hepatitis B.
Leber Magen Darm 5, Nr.5 (1975)
2. DEINHARDT, F., G.G. FRÖSNER:
Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet der Virushepatitis.
Internist 18 (1977)
3. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H., W. ARNOLD, Th. HÜTTENROTH:
Immunologische Aspekte der Virushepatitis.
Internist 16 (1977)
4. HOPF, U., K.H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, Th. HÜTTENROTH:
Humorale Immunreaktion an der hepatozellulären Plasmamembran bei der experimentellen CAH beim Kaninchen.
Klin. Wochenschrift (1976)
5. VOGEL, H.-M., H. Henning, L.J. LÜDERS
Lichtoptischer Nachweis von HB-Ag im Leberpunktat?
Vergleichende Untersuchungen von HB-Ag Befunden im Serum mit Ergebnissen einer Aldehydthionin- Färbung.
Gastroenterologie (1974)
6. KNOLLE, J., M. BORN, G. HESS, W. ARNOLD, K.H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE:
Die Charakreisierung des klinisch gesunden HBsAg-Trägers. Klinische, biochemische, histologische und immunologische Untersuchungen bei 129 Fällen einer prospektiven Studie.
Klin. Wochenschrift (1976)
7. CAMILLERI, J.P., C. AMAT, M. CHOUSTERMANN, J.P. PETITE, A. DUBOUST, A.BODDAERT, A. PARAF:
Immunohistochemical Patterns of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) in Patients with Hepatitis, Renal Homografts Recipients and Normal Carriers.
Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 376 (1977)
8. ARNOLD, W., D. MITRENGA, H.v. MAYERSBACH:
The Preservation of Substance and Immunological Activity of Intra Venously Injected Human IgG in the Mouse Liver.
Acta histochem. Bd.49, S.161-175 (1974)

9. BIANCHI, L., F. GUDAT:
Hepatitis B: Immunopathologie der verschiedenen
Verlaufsformen.
Schweiz. med. Wschr. 107, 929-935 (1977)
10. GUDAT, F., L. BIANCHI, M. FINCH, G. KREY, Y. ENDO:
Nuclear Fluorescence of Liver Cells for IgG in Viral
Hepatitis B: Significance and Relation to Hepatitis B-
Core and Anti-Hepatitis B-Core Formation.
Klin. Wochenschr. 55, 329-336 (1977)
11. KLÜPPEL, G., G. SEIFERT, H. LINDNER, R. DAMMERMAN,
H.J. SACK, P.A. BERG:
Histopathological Features in Mixed Types of Chronic
Aggressive Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis.
Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 373, 143-160 (1977)
12. HESS, G., W. ARNOLD:
Methodische Probleme des HBsAg und HBcAg - Nachweises
auf Gewebsebene.
Acta histochem. 58, 47-55 (1977)
13. SUMITHRAN, E:
Methods for Detection of Hepatitis B Surface Antigen
in Paraffin Sections of Liver: a Guideline for their Use.
J. clin. Path. 30, 460-463 (1977)
14. GERBER, M.A., T. ZAPPI, S.J. VERNACE, F. PARONETTO:
Antibodies to Hepatitis B Core Antigen in Hepatitis
B Surface Antigen-Positive and -Negative Chronic
Hepatitis.
J. Infect. Dis. 135, 1006-9 (1977)
15. CAPPEL, R., F. DE CUYPER, D. VAN BEERS, M. TOPPET,
S. CADRANEL:
Early Diagnosis of Hepatitis B by Dane Particle
Associated DNA Polymerase Assay.
J. gen. Virol. 36, 217-220 (1977)
16. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H., W. ARNOLD:
Kap. 3.4.2. Leber in:
VORLAENDER: Immunologie

17. BUDKOWSKA, A.:

Immunochemical and Morphological Studies of
Hepatitis B Core Antigen Isolated from the
Nuclei of Hepatocytes.

J. Inf. Dis. 135, 463-467 (1977)

18. NICOLAESCU, T., E. BITTMAN, A. BORDEIANU, I. BOROS,
N. GHEORGHE, P. STOICULESCU:

La Signification de l'AgHB et de la Réaction Immune
dans les Hépatites Chroniques.

Sem. Hôp. Paris, 53 (4) 235-240 (1977)

19. DIENSTAG, J.L., POPPER, H., PURCELL, R.H.:

The Pathology of Viral Hepatitis Types A and B in
Chimpanzees: a Comparison.

Ameripath. 85/1, 131-148 (1976)

20. KATER, L., A.J.M. VOGTEN:

Significance of Anti HBc in Patients with Hepatic
Disease.

Ameri. Clin. Path. 66/4, 731-736 (1976)

21. ZUCKERMAN, A.J.:

Infectivity Markers for Hepatitis.

Nature (Lond.) 263/5576, 374-376 (1976)

22. SMITH, J.L., B.L. MURPHY, M.O. AUSLANDER:

Studies of the E Antigen in Acute and Chronic Hepatitis.
Gastroenterology 71/2, 208-209 (1976)

23. BIANCHI, L., F. GUDAT:

Sanded Nuclei in Hepatitis B; Eosinophilic Inclusions
in Liver Cell Nuclei due to Excess in Hepatitis B Core
Antigen Formation.

Lab. Invest. 35/1, 1-5 (1976)

24. HEGGLIN, R.:

Biopsiebefunde und Symptome bei CAH (Untersuchungen
von SCHMID 1966) in:

Differentialdiagnose innerer Krankheiten

Stuttgart 1975 S. 572

25. VITREY, D., G. TEMPELHOFF, D. ROBERT, C. TREPO,
P. PALIARD:
Identification dans le foie et dans le sérum de
l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg).
Nouv. Presse Med. 6 (8) 637-638 (1977)
26. TAPP, E., D.M. JONES:
HBsAg and HBcAg in the Livers of Asymptomatic
Hepatitis B Antigen Carriers.
J. clin. Path. 30, 671-677 (1977)
27. HAAS, H.:
Enzymimmunozest zum Nachweis von HBsAg.
Praktikabilität, Spezifität und Empfindlichkeit.
Dtsch. med. Wochenschr. 102 (22), 848-849 (1977)
28. SCHENOMWITZ, G., J. KERMAREK:
Hépatocytes elaborant l'Antigène HBs. Structure
particulière du cytoplasme en contraste de phase.
Nouv. Presse Med. 7 (3), 753 (1978)
29. GERLICH, W., B. STAMM, R. THOMSEN:
Prognostische Bedeutung des quantitativen HBsAg-
bei der akuten Hepatitis B. Teilergebnisse einer
kooperativen klinischen Studie des DFG-Schwerpunktes
"Virushepatitis".
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 83, 554-557 (1978)
30. HOWARD, C.R., A.J. ZUCKERMAN:
Core Antigen and Circulating Anti-Core Antibody
in Hepatitis B Infection.
J. Immunol. Methods, 14, 291-301 (1977)
31. SEIDL, S., J. KÜHNER, L. TRAUTMANN, K. PADE:
Erfahrungen mit einem Enzymimmunoassay zum Nachweis
von Hepatitis B Antigen bei Blutspendern.
Klin. Wochenschr. 56 (10), 521-524 (1978)
32. HOURANI, M.R., G.H. MAYOR, D.S. GREENBAUM,
D.O. HUGGET, M.J. PATTERSON:
Hepatitis B Surface Antigen in Urine of Hemodialysis
Patients.
Kidney int. 13, 324-328 (1978)

33. HUANG, S.-N., A.R. NEURATH:

Immunohistologic Demonstration of Hepatitis B Viral Antigens in Liver with Reference to its Significance in Liver Injury.

Lab. Invest. 40 (1), 1-17 (1979)

34. TIKU, M.L., K.R. BEUTNER, K. TIKU, P.L. OGRA:

Cell-Mediated Immune Response to Liver Tissue Antigen and Hepatitis B Surface Antigen after Infection with Hepatitis B Virus in Humans.

J. Infect. Dis. 138 (5), 587-596 (1979)

35. DRAGOSICS, B., H. DENK, T. RADASZKIEWICZ, P. FERENCI, F.X. PESENDORFER, F. WEWALKA:

Histotopographischer Nachweis von Hepatitis B Surface Antigen mit der Peroxydase-Antiperoxydase (PAP)-Methode bei klinisch symptomfreien HBsAg Trägern.

Z. Gastroenterol. 17 (1), 9-17 (1979)

36. ARNOLD, W., O. MÜLLER, H.v. MAYERSBACH, D. MITRENGA:

The Fate of Injected Human IgG in the Mouse Liver.

Cell Tiss. Res. 156, 359-376 (1975)

37. BOLIN, T.D., A.E. DAVIS, A.G. LIDDELOW:

Follow-up Studies on Liver Disease Associated with HBsAg Carriers.

Aust. N. Z. J. Med. 6/6, 539-542 (1976)

38. TAGE JENSEN, U., W. ARNOLD, O. DIETRICHSON:

Liver Cell Membrane Autoantibody Specific for Inflammatory Liver Diseases.

Brit. Med. J. I/6055, 206-208 (1977)

39. GUDAT, F., L. BIANCHI, M. FINCH:

Nuclear Fluorescence of Liver Cells for IgG in Viral Hepatitis B: Significance and Relation to Hepatitis B Core and Anti-Hepatitis B Core Formation.

Klin. Wschr. 55/7, 329-336 (1977)

40. SCHEUER, P.J.:

Chronic Hepatitis: A Problem for the Pathologist.

Histopathology 1/1, 5-19 (1977)

41. MAZZILLI, M.C., S. TRABACE, F. DI RAIMUNDO:
HLA and Chronic Active Hepatitis.
Digestion 15/4, 278-285 (1977)
42. CAPPEL, R., F. CUYPER, D. VAN BEERS:
Early Diagnosis of Hepatitis B by Dane Particle Associated
DNA Polymerase Assay.
J. Gen. Virol. 36/1, 217-220 (1977)
43. JONES, D. M.:
HBsAg and HBcAg in the Livers of Asymptomatic Hepatitis
B Antigen Carriers.
J. Clin. Pathol. 36, 671-677 (1977)
44. KUBO, Y., K. OKUDA, M. HASHIMOTO:
Antibody to Hepatitis B Core Antigen in Patients
with Hepatocellular Carcinoma.
Gastroenterology 72/6, 1217-1220 (1977)
45. ZANETTI, A. R., P. FERRONI:
Presence of HFeAg, DNA Polymerase Activity, Dane Particle
in Different Categories of HBsAg Carriers and Evidence
of Hepatitis Type B Infection in their Family Contacts.
Boll. Ist. Sieroter. 56/1, 79-86 (1977)
46. PAR, A., K. BARNA, G. BAJTAI:
Chronic Active Hepatitis in Patients with and without
Hepatitis B Surface Antigenemia.
Hum. Infection 5/3, 152-158 (1977)
47. KENDREY, G.:
Core and Coat of the Hepatitis B-Virus and Cytoplasmic
Viruslike Particles in Chronic Hepatitis. An Electron
Microscopic Study.
Zentralbl. Allg. Pathol. Pathol. Anat. 121/4-5, 450-455
(1977)
48. HOOFNAGLE, J.H., T. MICHALAK, A. NOWOSLAWSKI:
Immunofluorescence Microscopy in Experimentally Induced,
Type B Hepatitis in the Chimpanzee.
Gastroenterology 74/21, 182-187 (1978)

49. ALBERTI, A., G. REALDI, F. BORTOLOTTI, A.M. RIGOLI:
T-Lymphocyte Cytotoxicity to HBsAg-Coated Target Cells
in Hepatitis B Virus Infection.
Gut. 18/12, 1004-1009 (1977)
50. Chronic Hepatitis.
Eng-Br. Med. J. 2/6096, 1171-1172 (1977)
51. BUFFET, C., M. BRIANTAIS, J. CHAPUT :
HBs ET H8c Dans des Biopsies Hepatiques Humaines par
Immunofluorescence et Coloration par L'Orceine.
Gastroenterol. Clin. Biol. 1/2, 127-137 (1977)
52. SCHALM, S.W., M. G. KORMAN, W.H.J. SUMMERSKILL:
Severe Chronic Active Liver Disease: Prognostic Significance
of Initial Morphologic Patterns.
Am. J. Dig. Dis. 22/11, 973-980 (1977)
53. BERG, P.A.:
Immunologie Chronischer Lebererkrankungen.
Therapiewoche 27/38, 6551-6567 (1977)
54. MCGLASHAN, N.D.:
Viral Hepatitis in Tasmania.
Soc. Sci. Med. 11/14-16, 731-744 (1977)
55. KNOELL, R.G., M. E. CONRAD, K. G. ISHAK:
Development of Chronic Liver Disease after Acute non A,
non B Post Transfusion Hepatitis. Role of Y Globulin
Prophylaxis in its Prevention.
Gastroenterology 72/5, 902-909 (1977)
56. NAKAJIMA, M., K. ITO, A. YOSHIBA, H. KUMADA:
Long-term Follow-up Study of Chronic Hepatitis:
Correlation Between Hbs Antigen and Histopathologic
Course in 142 Patients.
Gastroent. 74/9, 1172-1178 (1977)
57. KNECHT, G.L., F.V. CHISARI:
Reversibility of Hepatitis B Virus-induced Glomerulonephritis
and Chronic Active Hepatitis after Spontaneous Clearance of
Serum Hepatitis B Surface Antigen.
Gastroenterology 75/6, 1152-1156 (1978)

58. PAGLIARO, L., G. D'AMICO, S. DI PIAZZA:
HBeAg/AntiHBe in Chronic Liver Diseases.
Gastroenterol. 10/2, 79-80 (1978)
59. MEYER ZUM BUESCHENFELDE, K. H.:
Immunpathologische Aspekte der Akuten und Chronischen
Virushepatitis.
Bundesgesundheitsblatt 22/3, 53-60 (1979)
60. ARNOLD, W., G. HESS, W. KOESTERS:
Hepatitis B-virus Markers and Immune Complexes in
HB(s)AG-positive Patients on Hemodialysis.
Acta. Hepato-Gastroenterol. 25/6, 438-443 (1978)
61. REALDI, G., A. TREVISAN, A. ALBERTI:
Expression of HBsAg on the Membrane of Hepatocytes in
Chronic Carriers of Hepatitis B Virus Infection.
J. Clin. Lab. Immunol. 1/3, 201-205 (1978)
62. BIANCHI, L., F. GUDAT:
Hepatitis B: Viral Antigens and Histology reflect state
of Immune Response.
Path. Res. Pract. 164/1, 4-16 (1979)
63. KAWANISHI, H. :
Hepatitis B Antigen in Hepatocytes of Chronic Active
Liver Disease. Studies in Organ Culture.
Arch. Pathol. Lab. Med. 103/4, 157-164 (1979)
64. HESS, G., W. ARNOLD, U. HOPF:
Etiology of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg)-
Negative Chronic Hepatitis.
Digestion 19/3, 202-209 (1979)
65. ZOLLINGER, H.-U., unt. Mitarb. v. L. BIANCHI, F. GUDAT,
R. HESS, M. MIHATSCH:
Pathologische Anatomie Bd. II Spezielle Pathologie.
Stuttgart 1981
66. ZOLLINGER, H.-U., M.J. MIHATSCH:
Renal Pathology in Biopsy.
Berlin 1978
67. OVERZIER, C.:
Systematik der Inneren Medizin.
Stuttgart 1975

68. RÜTTGER, P., H. REUL, J. KLEIN, H. SUNKEL:
Die vollautomatische Dokumentation und statistische
Auswertung pathologisch anatomischer Befundberichte.
Methods Int. Med. 8, 19 (1969)
69. NIE, N.H., C.H. HULL, J.G. JENKINS, K. STEINBRENNER, D.H. BENT:
Statistical Package for the Social Sciences SPSS.
New York 1975
70. BEUTEL, P., H. KÜFFNER, E. RÖCK, W. SCHUBÖ:
Statistik-Programm-System für die Sozialwissenschaften
nach N.H.NIE u.a. SPSS 7.
Stuttgart 1978
71. NEURATH, P.:
Statistik für Sozialwissenschaftler
Stuttgart 1966
72. PFANZAGL, J.:
Allgemeine Methodenlehre der Statistik (2 Bd.)
Berlin 1972
73. KREYSZIG, E.:
Statistische Methoden und ihre Anwendungen.
Göttingen 1975

gedruckt mit Genehmigung der Freien Universität Berlin

Referent: Prof. Dr. P.-H. Krause

Koreferent: Frau Prof. Dr. M. Alexander

promoviert am: 29. Mai 1984

